

台灣師範大學通識演講 (2014/4/23)

# 環境與基因的互動： 談壽比南山之道

中央研究院特聘研究員兼副院長

陳建仁

# 生命的祝福與盼望

- 長命百歲、平安健康
- 百年好合、子孫滿堂
- 福如東海、壽比南山

# 自然環境因子與人類疾病

---

特性	致病因子
物理因子	離子輻射線( $\alpha$ 粒子, $\beta$ 粒子, $\gamma$ 射線, $\chi$ 射線) 非離子輻射線(紅外線, 可見光, 紫外線, 微波, 電磁場) 噪音 震動 氣壓 溼度與溫度 地震與土石流 颶風與旋風 暴風雪與沙塵暴
化學因子	重金屬 有機溶劑 農藥 多環烴化物 含氯有機物
生物因子	病毒 細菌 黴菌 寄生蟲 過敏原 節肢動物 動物與植物毒物

---

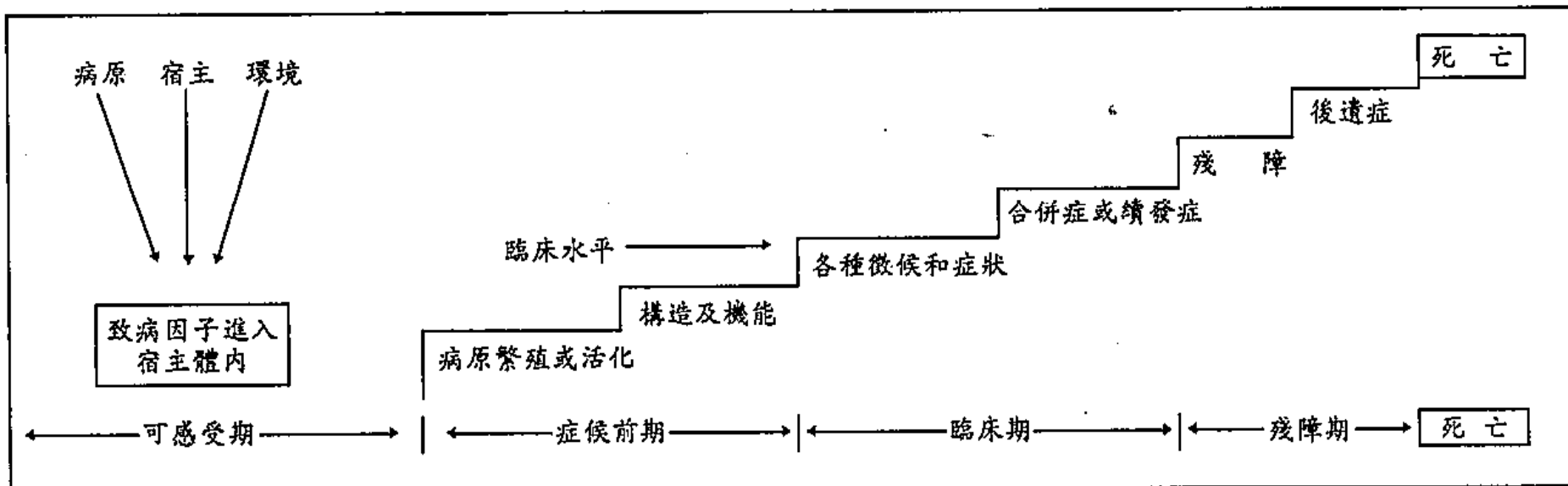
# 社會行為因子與人類疾病

---

特性	致病因子
行為因子	感應物質濫用(酒、菸、檳榔、成癮藥物) 營養攝取(營養不良與過量) 個人衛生 勞工衛生與安全 生活壓力事件 運動 人際溝通與社會網絡
社會因子	居家安全 供水系統 污水與垃圾處理 運輸系統 農業與灌溉 工作環境 職場衛生與安全 人為汙染與氣候變遷 生態系 教育與學校體系 健康照護體系 社會安全與犯罪預防

---

# 疾病自然史與三段五級預防



促進健康		特殊保護		復健	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 衛生教育</li> <li>2. 適宜營養攝取</li> <li>3. 注意個性發展</li> <li>4. 提供合適的工作</li> <li>5. 婚姻座談和性教育</li> <li>6. 遺傳優生保健</li> <li>7. 定期健康檢查</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 實施預防注射</li> <li>2. 健全生活習慣</li> <li>3. 改進環境衛生</li> <li>4. 避免職業危害</li> <li>5. 預防事故傷害</li> <li>6. 攝取特殊營養</li> <li>7. 祛除致癌物質</li> <li>8. 慎防過敏來源</li> </ol>	<b>早期診斷和適切治療</b>	<b>限制殘障</b>		
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 找尋病例</li> <li>2. 篩選檢定</li> <li>3. 特殊體檢</li> </ol> 目的： (1)治療和預防疾病惡化 (2)避免疾病的蔓延 (3)避免併發和續發症 (4)縮短殘障期間	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適當治療以遏止疾病的惡化並避免進一步的併發和續發疾病</li> <li>2. 提供限制殘障和避免死亡的設備</li> </ol>		
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心理、生理和職能的復健</li> <li>2. 提供適宜的復健醫院、設備和就業機會</li> <li>3. 醫院的工作治療</li> <li>4. 療養院的長期照護</li> </ol>			
第一段		第二段		第三段	

# 健康光譜



健康 次臨床症狀 初期症狀 中期症狀 末期症狀 死亡

# 疾病金字塔



# 健康長壽是人類追求的理想 瘟疫是揮之不去的黑暗騎士

- 生老病死是每個人必經的生命歷程，但是健康、長壽、平安、喜樂始終是人類追求的理想目標。
- 二十世紀之前，傳染病一直是人類健康的最大威脅：
  - 天花：法老王的麻臉
  - 癩瘋：聖經的故事
  - 鼠疫：中古世紀的「黑死病屍體飛彈」
  - 霍亂：倫敦的自來水烏染
  - 瘧疾：臺灣的第一位死因
  - 結核病：死亡的浪漫
  - 愛滋病：二十世紀的天譴？



# 埃及木乃伊的天花痘 (Ramses V c.1000bce.)



# 傳染病原與人類的戰爭： 各自尋找生命的出路

- 簡納(Jenner)發明牛痘疫苗
- 巴斯德(Pasteur)建立微生物學說並研製狂犬病疫苗
- 柯霍(Koch)發現結核桿菌並建立傳染病原判定標準
- 羅斯(Ross)確定瘧蚊傳染瘧疾的途徑
- 埃利希(Ehrlich)發明治療梅毒的化學藥物
- 佛萊明(Fleming)發明青黴素等抗生素

# 台灣傳染病防治的成功關鍵

- 環境衛生改善
- 病媒有效管制
- 營養狀況改善
- 抗生素廣泛使用
- 疫苗接種普及

# 台灣撲滅傳染病的成功案例

---

**1948 鼠疫**

**1955 天花 (WHO)**

**1959 狂犬病**

**1965 瘧疾 (WHO)**

**2000 小兒麻痺 (WHO)**

**2014 麻疹 (?)**

# 臺灣的瘧疾防治故事

- 牡丹社事件(1874)死360人(15%)
- 日軍征臺(1895)死1400人(30%)
- 森下薰(二十世紀初)臺灣第一死因
- 日據時代防瘧計畫
- 二次大戰後防瘧計畫  
準備期(1946-1952)  
防治期(1952-1958)  
肅清期(1958-1960s)
- 臺灣根除瘧疾證明(WHO 1965)
- 非瘧蚊院內感染案例

# 深入窮鄉僻壤的DDT噴灑大隊



WORLD HEALTH  
ORGANIZATION

Office of the Director-General  
Bureau du Directeur Général



ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ

Palais des Nations, GENEVE  
Télégr. : UNISANTÉ, GENEVE

Tel.: 33 10 00 - 33 20 00 - 33 40 00

Ref: M7/180/11  
M7/272/3 CHINA

Geneva, 25 November 1965

Sir,

I have the honour to inform you that, based on the report submitted to me by the Director of the WHO Regional Office for the Western Pacific and following his recommendation, the name of China (Taiwan) was entered on 1 November 1965 in the WHO Register of areas where malaria has been eradicated.

The status of malaria eradication in the area that has been entered in the WHO Register will be published every semester in the Weekly Epidemiological Record of WHO based on your quarterly reports to the WHO Regional Office for the Western Pacific regarding the malaria status of the area.

I wish to take this opportunity to express my deep satisfaction and congratulations to you, the Staff of the Malaria Service and the Health Services for this great achievement.

I have the honour to be,

Sir,

Your obedient servant,

Sgd./M. G. Condoe

M. G. Condoe, M.D.  
Director-General

The Director  
Department of Health Administration  
Ministry of Interior  
Taipei  
Taiwan  
Republic of China

cc. The Minister of Foreign Affairs, Ministry of Foreign Affairs, Taipei,  
Taiwan, Republic of China

Dr T. C. Hsu, Commissioner of Health, Department of Health, Taiwan  
Provincial Government, Wufeng Hsiang, Taichung, Taiwan, Republic of  
China

Dr C. T. Loo, Director, National Defence Medical Centre, 4th Section,  
Roosevelt Road, Taipei, Taiwan, Republic of China

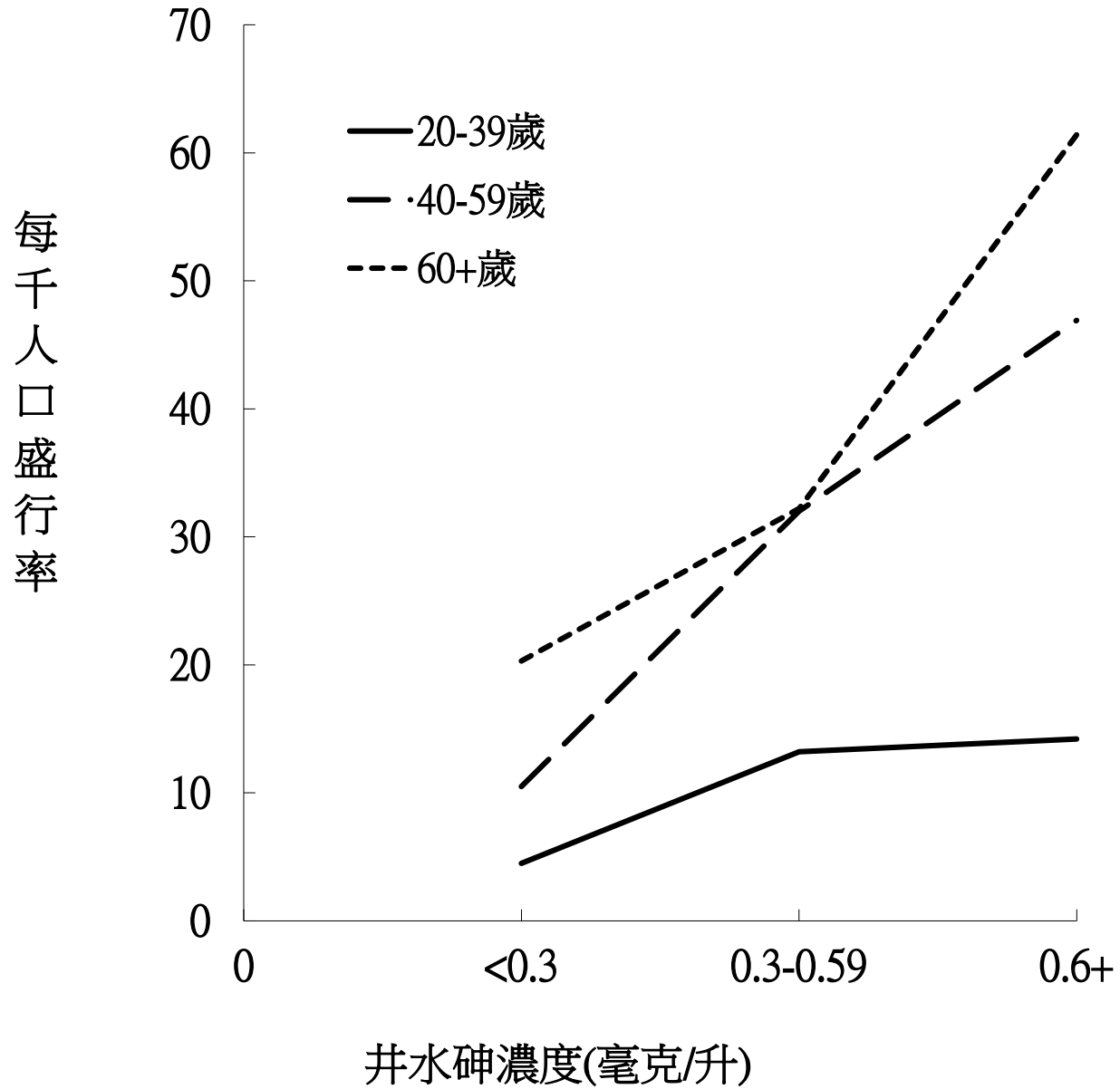
The Permanent Representative of China to the European Office of the  
United Nations and other International Organizations in Geneva,  
75 rue de Lyon, 1211 Genève 13

# 烏腳病患者



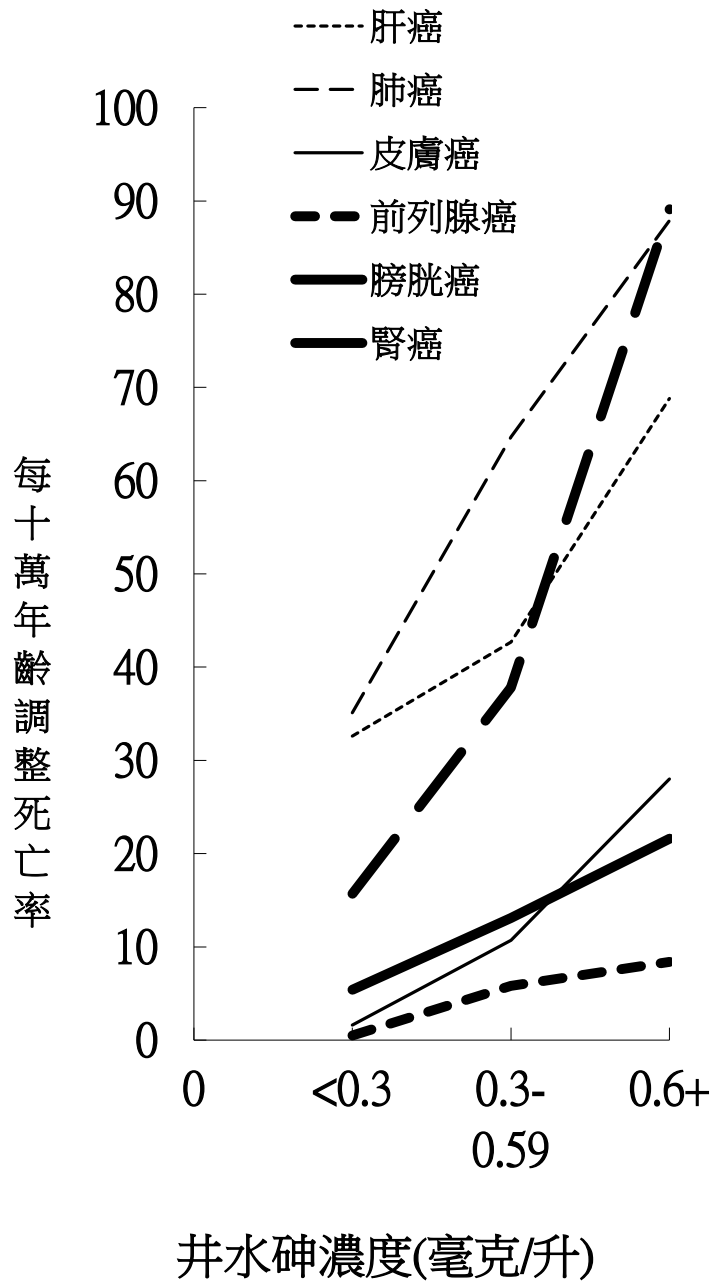


# 烏腳病

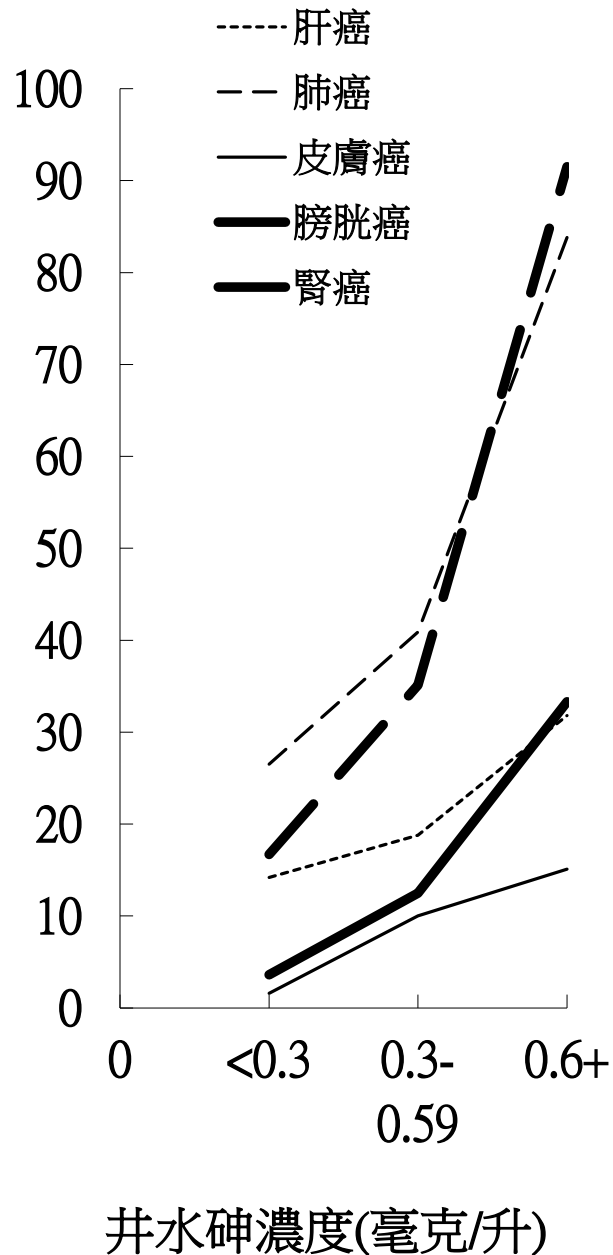


男

女



每十萬人口年齡調整死亡率



# 累積砷暴露與人類疾病的相對危險性

疾病	累積砷暴露			
	低	中	中高	高
皮膚癌	1.0	2.8	2.6	7.6
高血壓	1.0	0.9	2.4	3.6
缺血性心臟病(死亡)	1.0	2.5	4.0	6.5
白內障	1.0	2.2	4.8	5.7
	低	中	高	
糖尿病	1.0	6.6	10.1	
缺血性心臟病(心電圖)	1.0	1.6	3.6	
周圍血管疾病(超音波)	1.0	2.8	4.3	
頸動脈硬化(超音波)	1.0	1.8	3.1	
腦梗塞(電腦斷層)	1.0	2.7	3.4	

# 地方性甲狀腺腫大患者



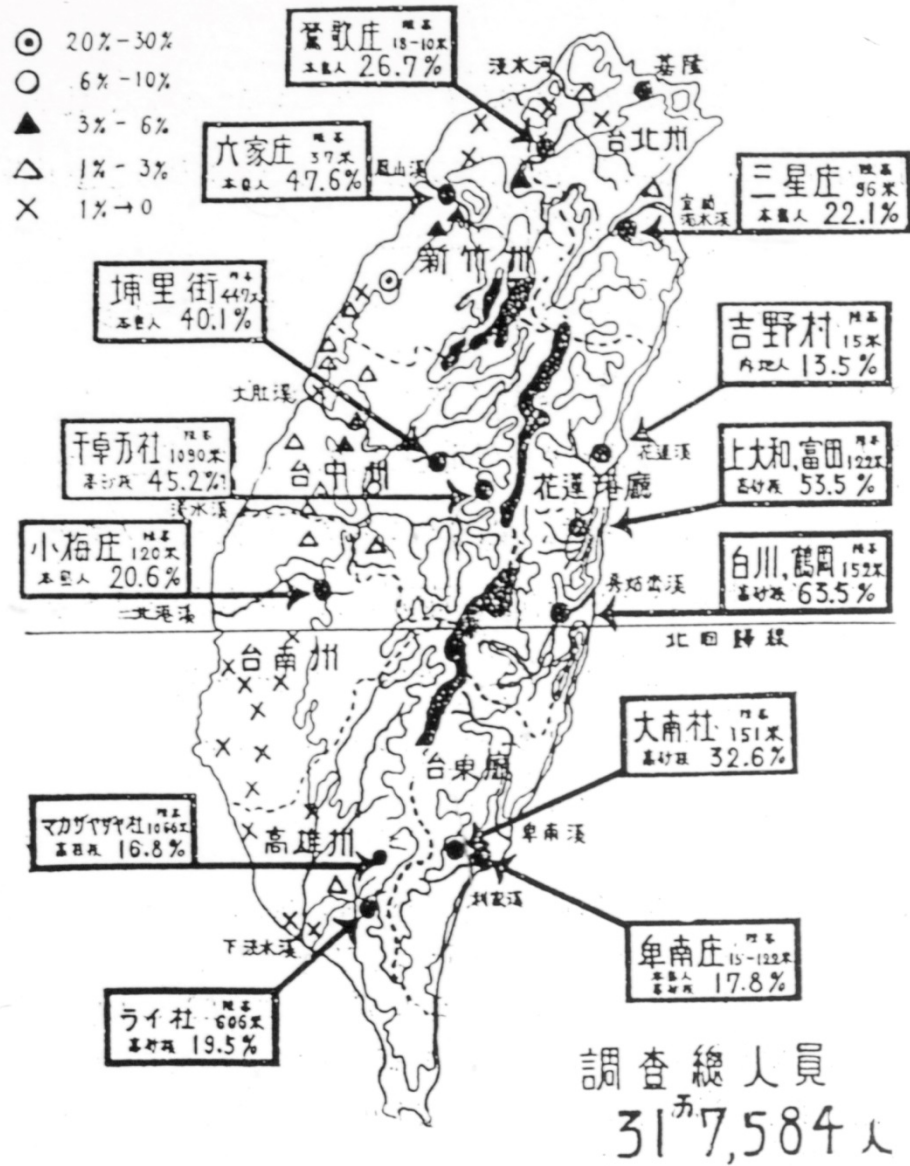
Struma nodosa  
(Hängekropf)



Struma diffusa colloidis



圖表 3 甲狀腺腫分布圖



街庄社名ヲ記スルハ河石外科調査

埔里街トアルハ林子域ト桃米坑トノ調査成績通計

高砂族罹患率ハ大ナルモ他人ノ調査ハ之ヲ収録セズ

# 米糠油多氯聯苯中毒事件

- 中毒者會發生氣痤瘡、免疫異常、肝硬化、紅斑狼瘡、生育力減退等疾病。
- 中毒的母親將毒性物質傳遞給胎兒，造成流產、死胎、新生兒乳牙發展不全、智力發展遲滯、免疫力降低等多項健康危害。

# 台灣輻射屋污染事件

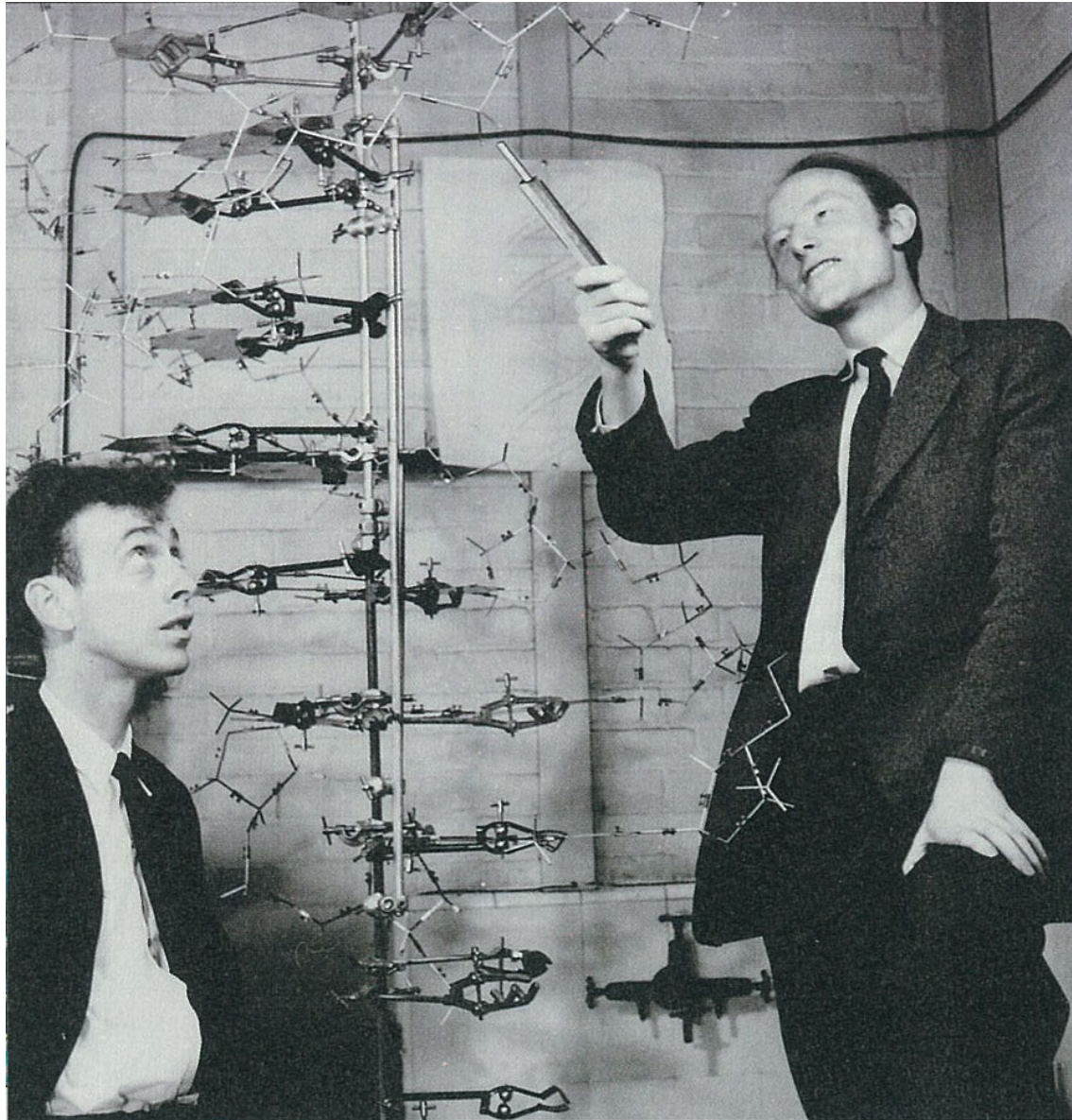
- 白血球染色體異常
- 甲狀腺腫大
- 白血病
- 甲狀腺癌
- 兒童發育遲滯
- 白內障

# 人類遺傳疾病與遺傳體學探索

- 歷史記載侏儒症、血友病、蠶豆症、地中海型貧血等傳統的遺傳病
- 孟德爾(Mendel)發現了遺傳學定律
- 高爾頓(Galton)建立了定量遺傳學方法
- 華特生(Watson)和克里克(Crick)發現DNA雙螺旋結構
- 人類及多種生物之基因圖譜解碼

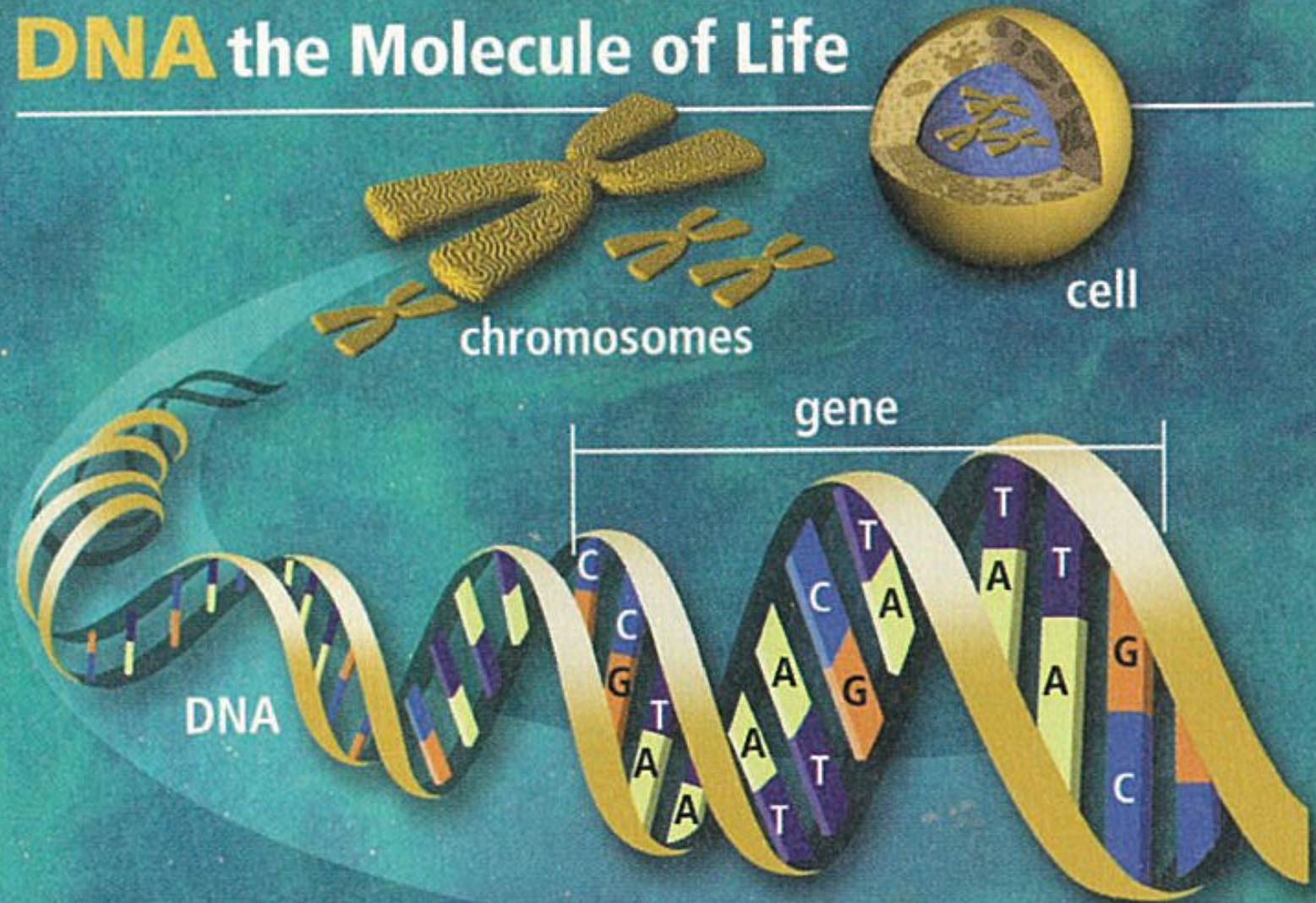


# Watson, Crick與DNA雙螺旋模型

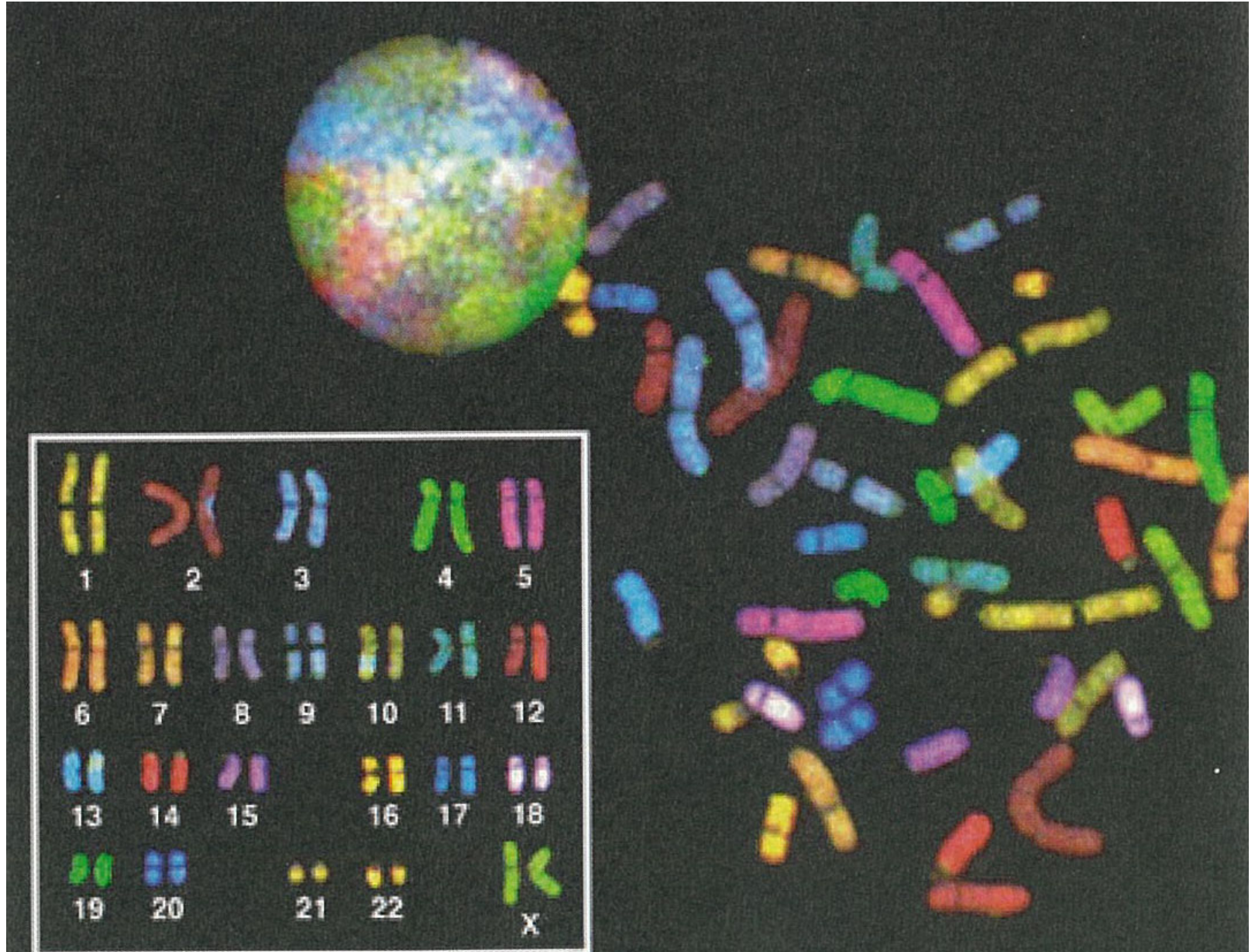


# DNA: 生命的分子

## DNA the Molecule of Life



# 細胞核與染色體



# 人類遺傳疾病的類別與防治

- 染色體異常疾病(唐氏症、特納氏症)
- 孟德爾遺傳病(黏多醣症、苯丙酮尿症)
- 遺傳疾病可透過婚前及懷孕早期篩檢來加以發現
- 遺傳疾病也可透過適切的飲食控制或藥物治療來緩解疾病症狀的進展與惡化

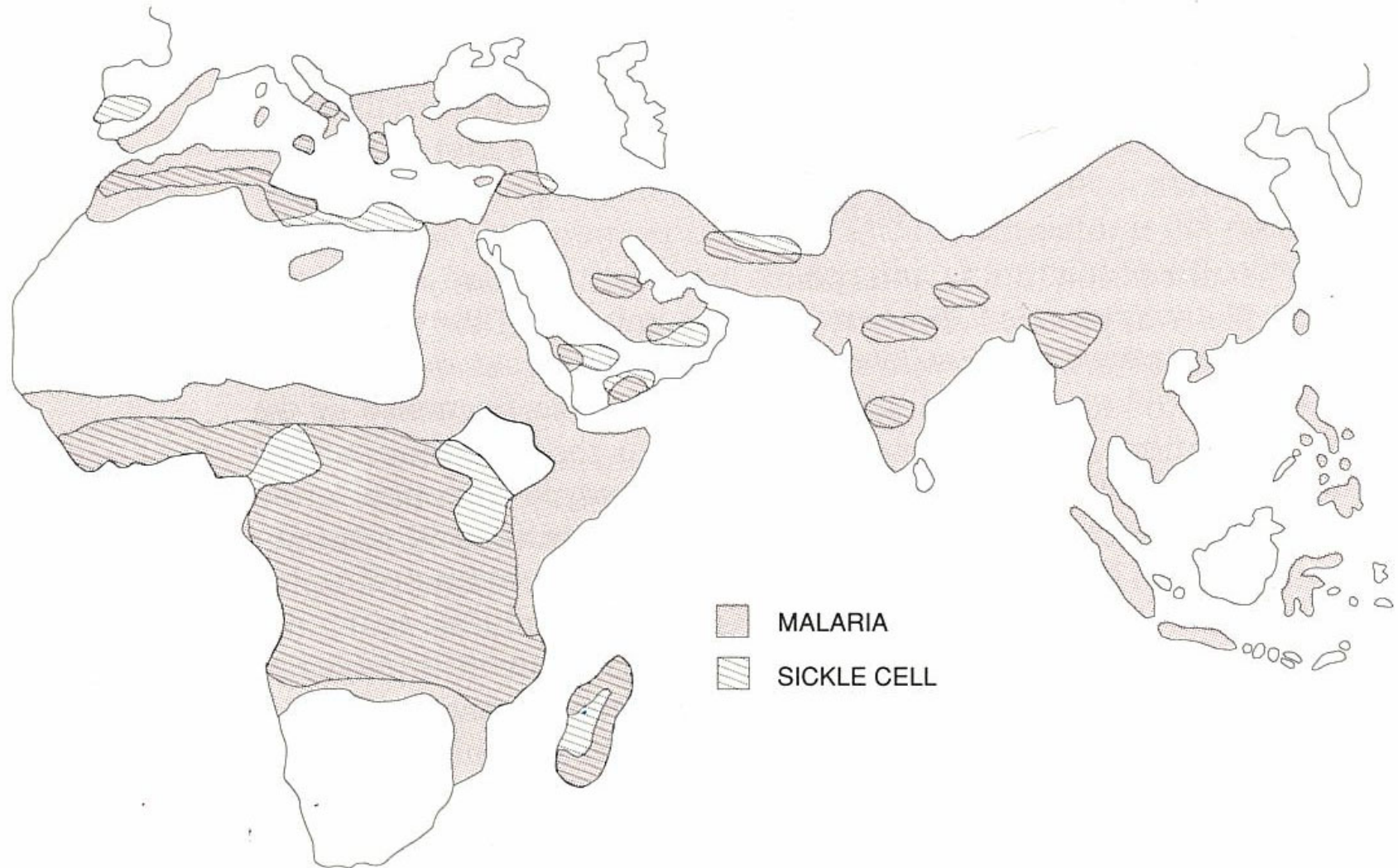
# 罹病基因

<u>類型</u>	<u>基因頻率</u>	<u>相對危險性</u>	<u>可歸因百分比</u>
主要	低	高	少數
次要	高	低	多數

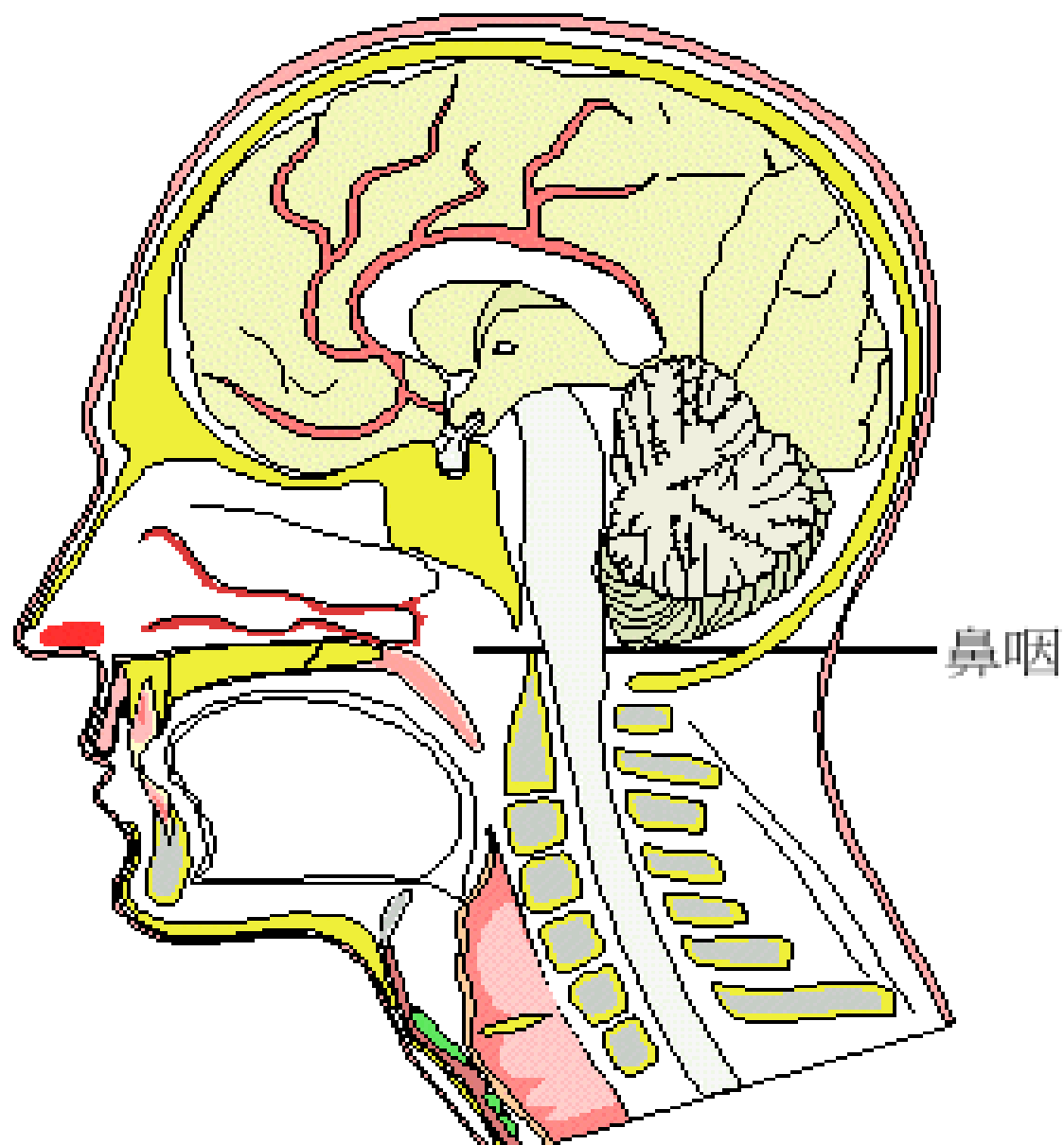
# 常見疾病：基因與環境的交互作用

- 糖尿病、高血壓、高血脂、缺血性心臟病、腦中風、癌症
- 家族傾向
- 具有家族病史的人，必須保持良好健康行為、避免暴露於環境危險因子、定期健康檢查和疾病篩檢，才能降低罹病的風險

# 瘧疾與鎌形細胞貧血症： 基因與環境的交互作用

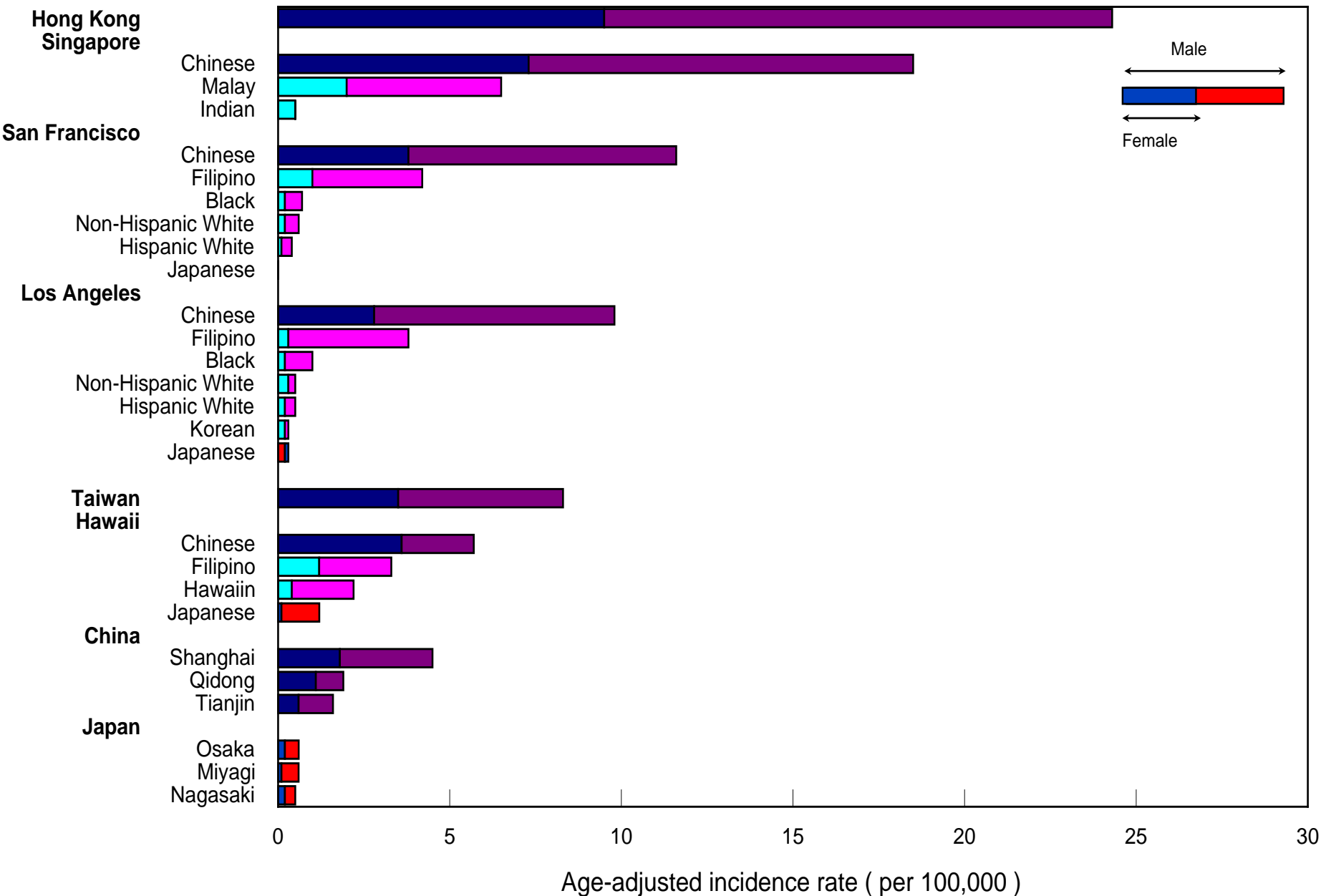


# 鼻咽癌

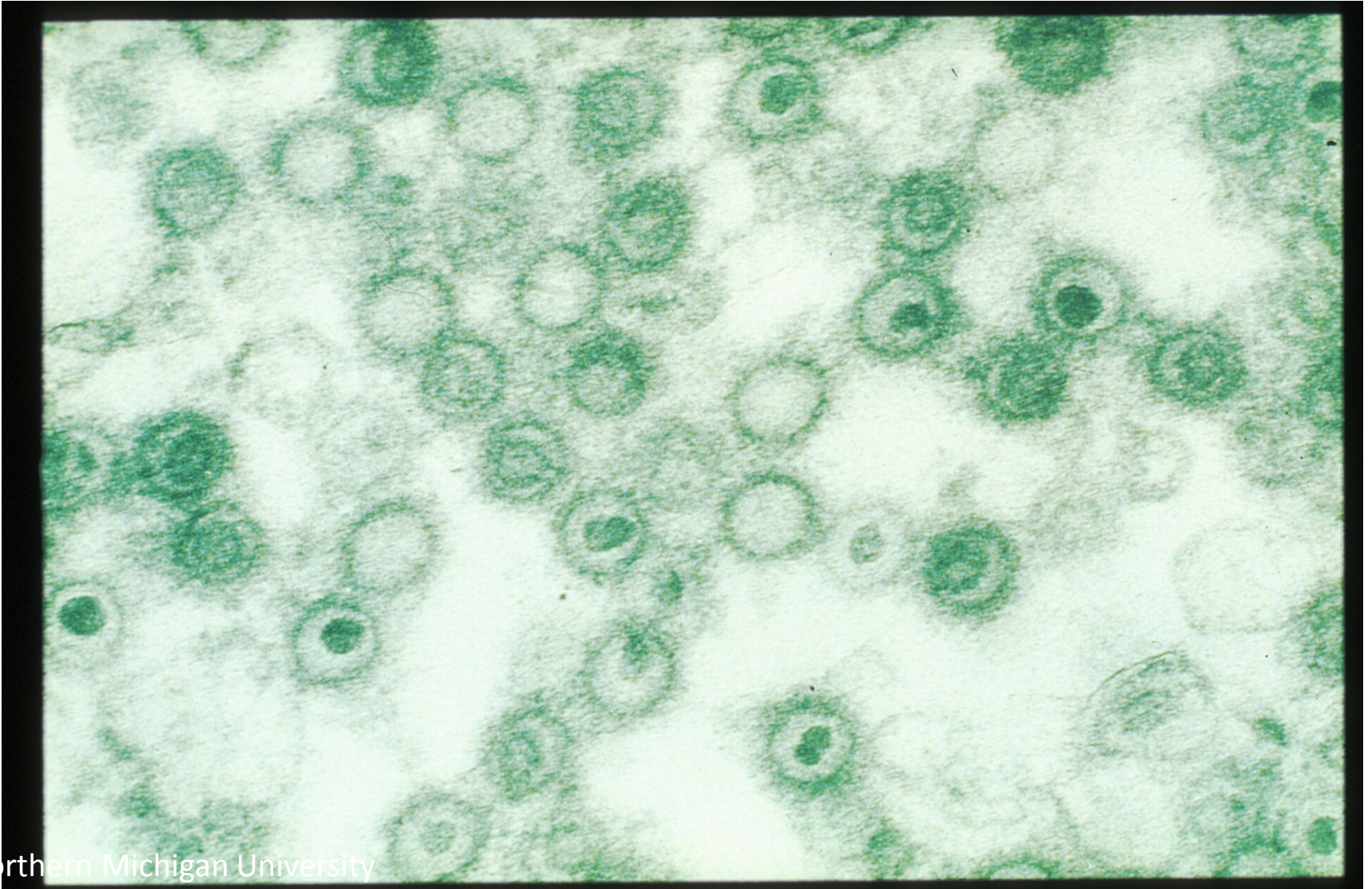




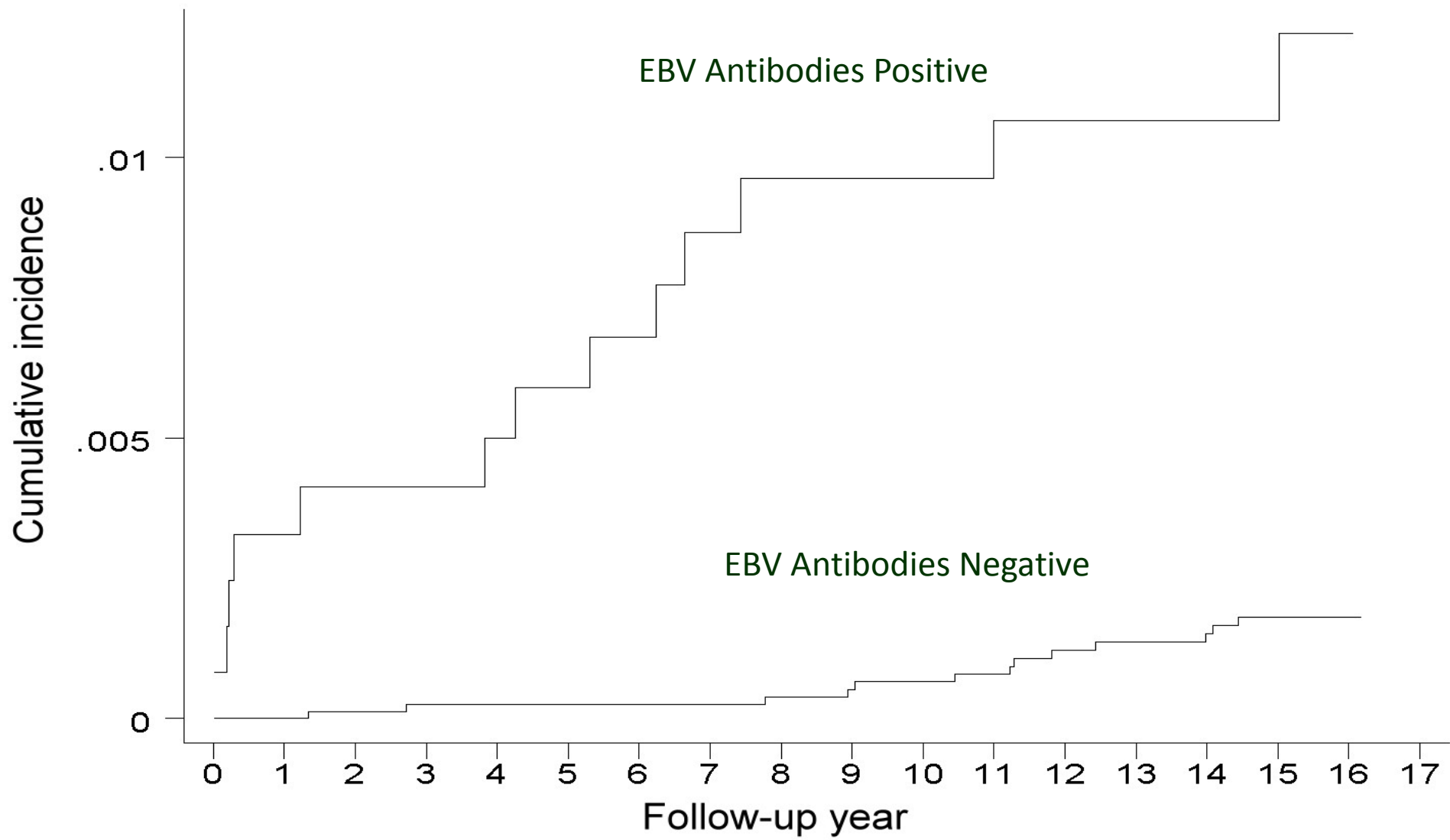
# 不同種族與移民的鼻咽癌發生率



# Epstein-Barr (EB) 病毒



# 鼻咽癌累積發生率與抗 EBV 抗體



# 鼻咽癌相對風險與抗-EBV抗體

抗-EBV 血清標記

相對危險性

全部陰性

1.0

單項陽性

3.4\*

兩項以上陽性

40.9\*\*

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$

# 鼻咽癌家族史

一等親

相對危險性

配對健康對照

1.0

鼻咽癌病例

19.2

# 鼻咽癌家族史

親屬

每千人疾病率

父母

14.5

兄弟姊妹

11.5

祖父母

2.4

伯叔姑舅姨

3.7

配偶

1.0

# 鼻咽癌與人類白血球抗原(HLA) 基因型

HLA 基因型

相對危險性

<b>A*0207</b>	<b>2.3**</b>
<b>A*0201</b>	<b>0.8</b>
<b>B*4601</b>	<b>1.7*</b>
<b>A*0207/B*4601</b>	<b>2.8**</b>

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Hildesheim et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002

# 鼻咽癌與人類白血球抗原(HLA) 基因型

## HLA 基因型

## 相對危險性

DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201

2.1\*\*

DRB1\*0406-DQA1\*0301-DQB1\*0302

0.4\*

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Hildesheim et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002



# 鼻咽癌與細胞色素 P450 (CYP) 2E1 基因型

## CYP2E1 基因型

## 相對危險性

	抽菸者	未抽菸者
c1c1	1.0	2.3*
c1c2	1.4	1.1
c2c2	9.3*	1.1

\*P<0.05 調整年齡及性別

Hildesheim et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997

# 鼻咽癌與DNA 修補酵素基因型

## DNA 修補酵素基因型      相對危險性

### XRCC1 326 譯碼子

Ser/Ser      1.0

Ser/Cys or Cys/Cys      1.7\*

### hOGG1 280 譯碼子

Arg/His or His/His      1.0

Arg/Arg      1.7\*\*

\*P<0.05, \*\*P<0.01 調整年齡, 性別及氏族

Cho et al., *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2003

# 鼻咽癌與XRCC1, hOGG1 及 CYP2E1基因型

高危險基因型數目

相對危險性

0

1.0

1

3.7\*

2

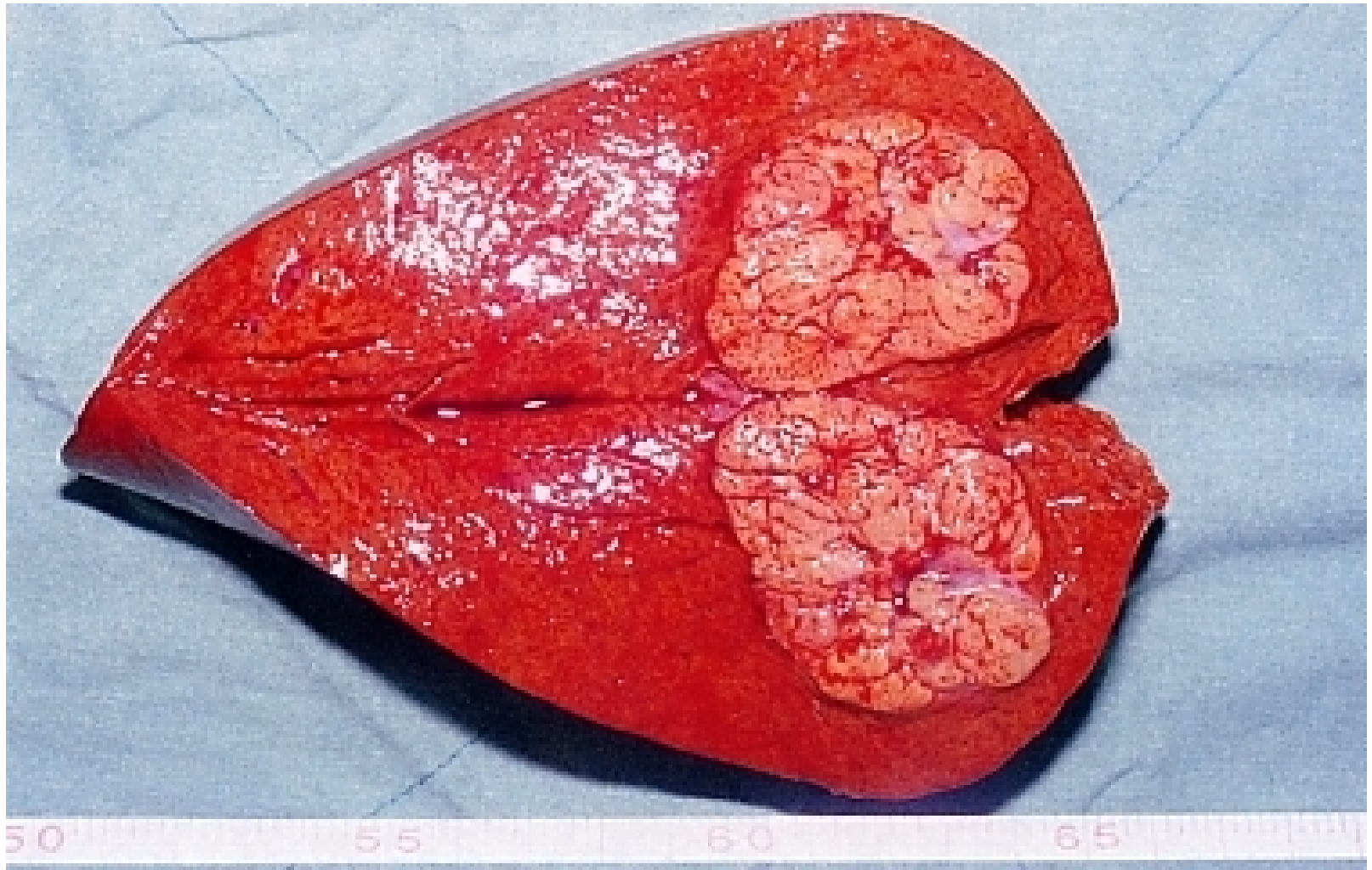
5.4\*\*

3

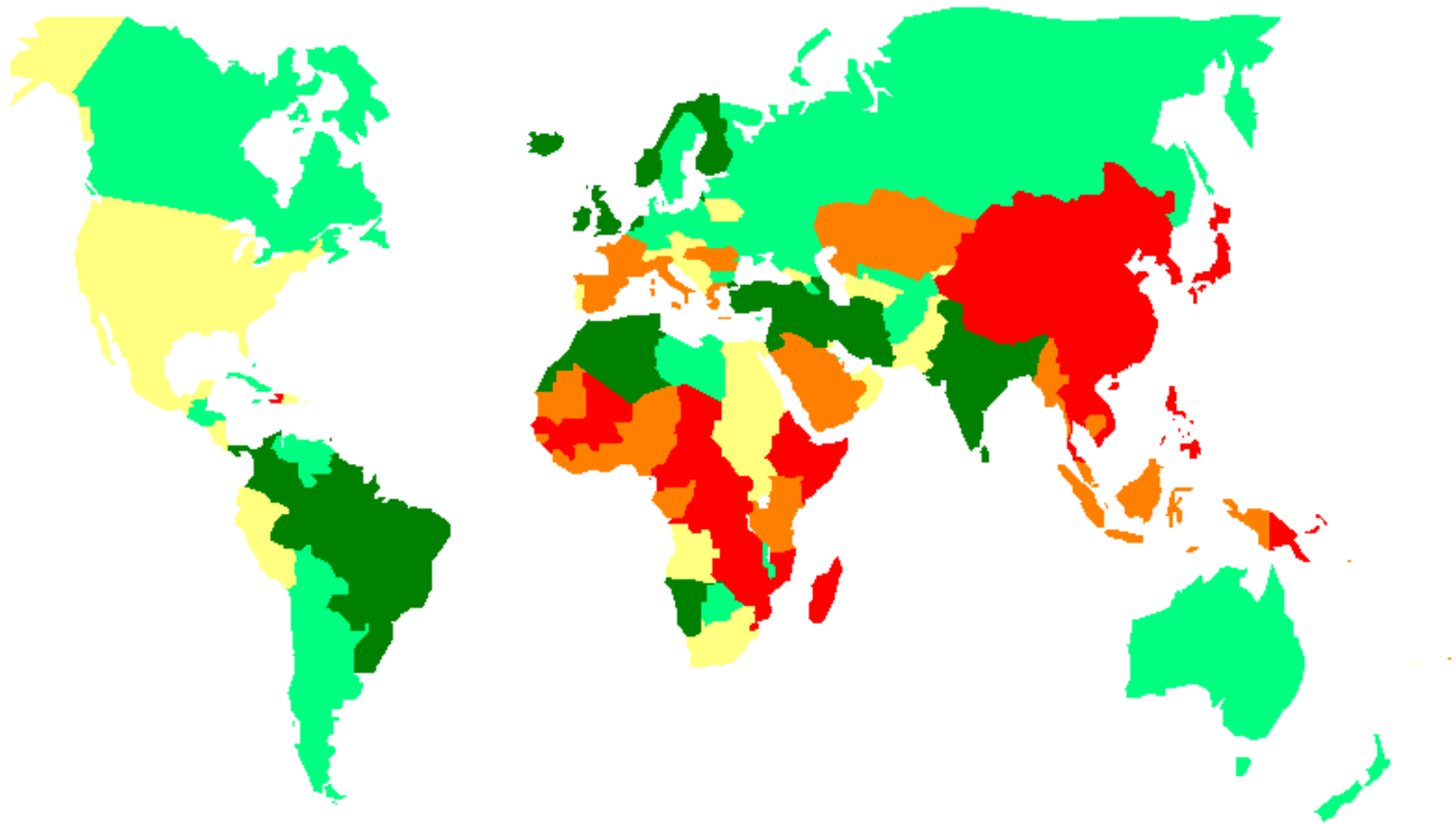
26.6\*\*\*

\*P=0.06, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001調整年齡, 性別, 氏族, 鼻咽癌家族史及抽菸

# 肝細胞癌



# 肝癌發生率之國際比較

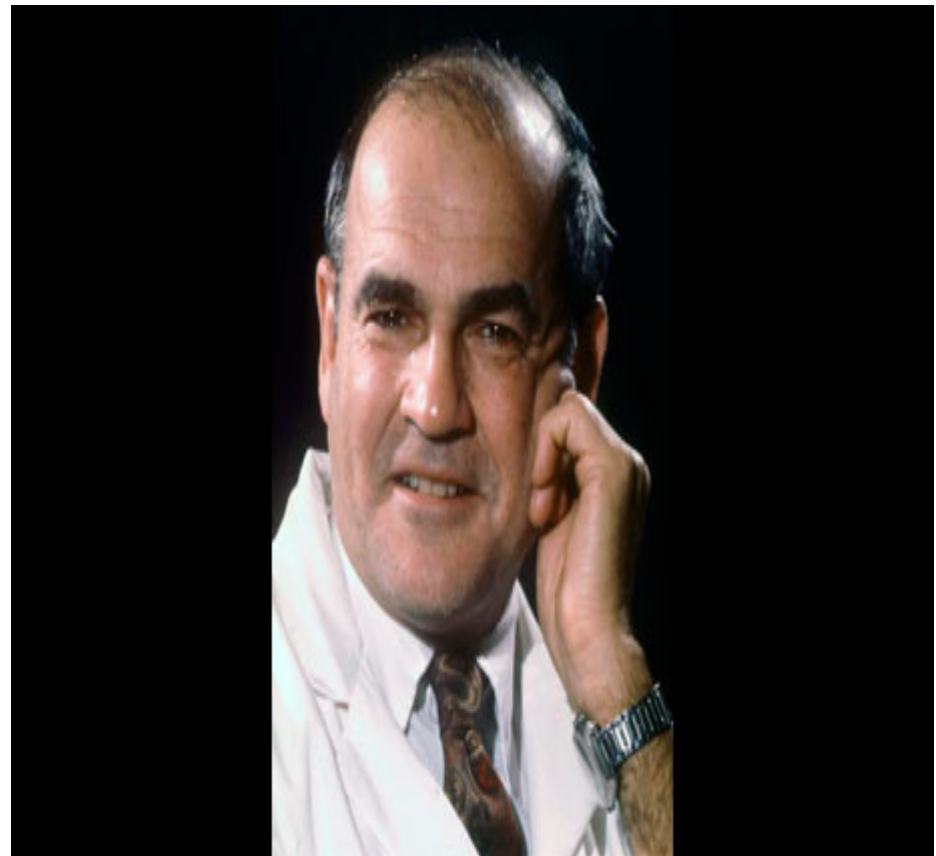


■ < 3.4   ■ < 4.9   ■ < 8.5   ■ < 18.5   ■ < 98.9

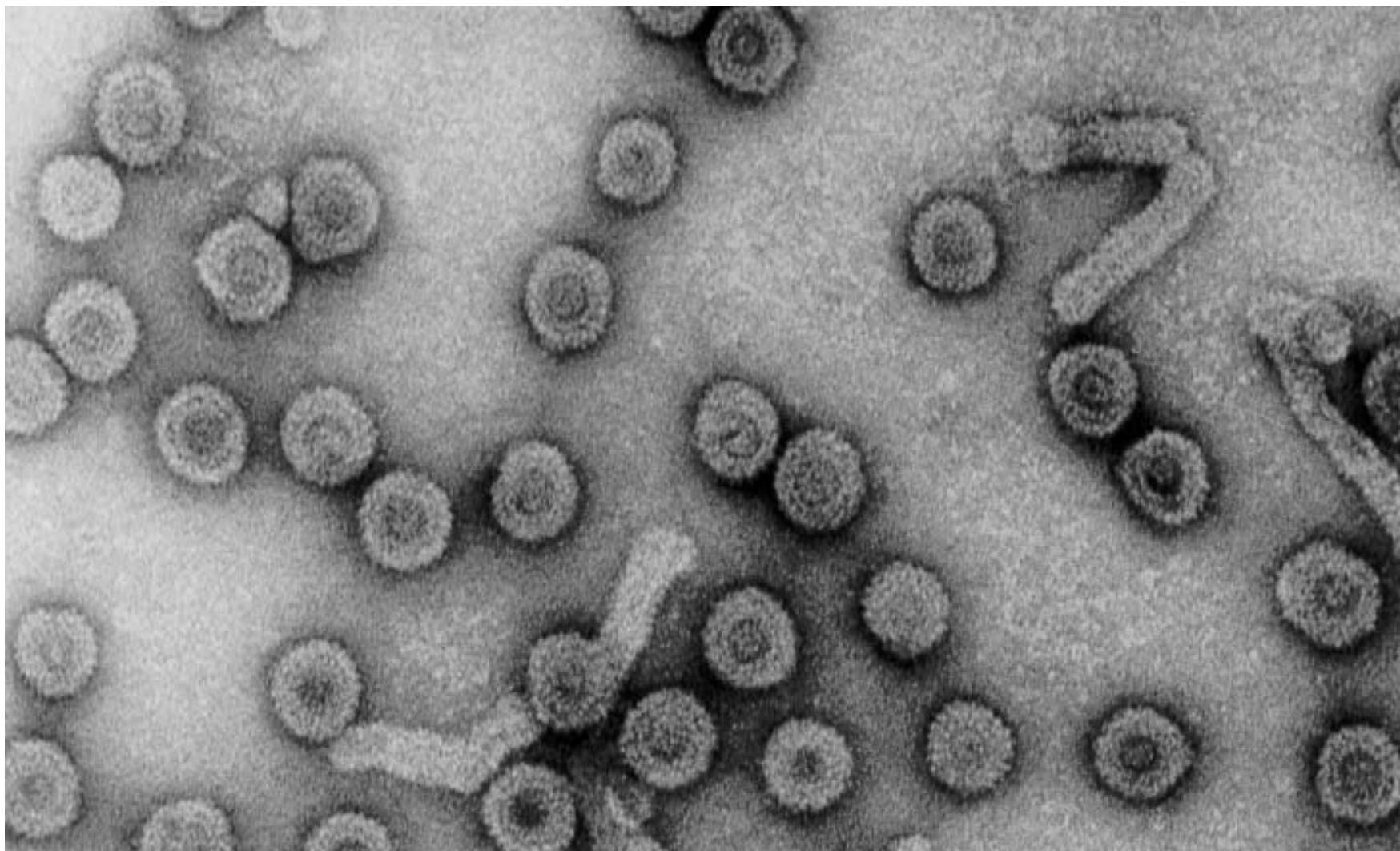
GLOBOCAN 2002, IARC

# Baruch S. Blumberg

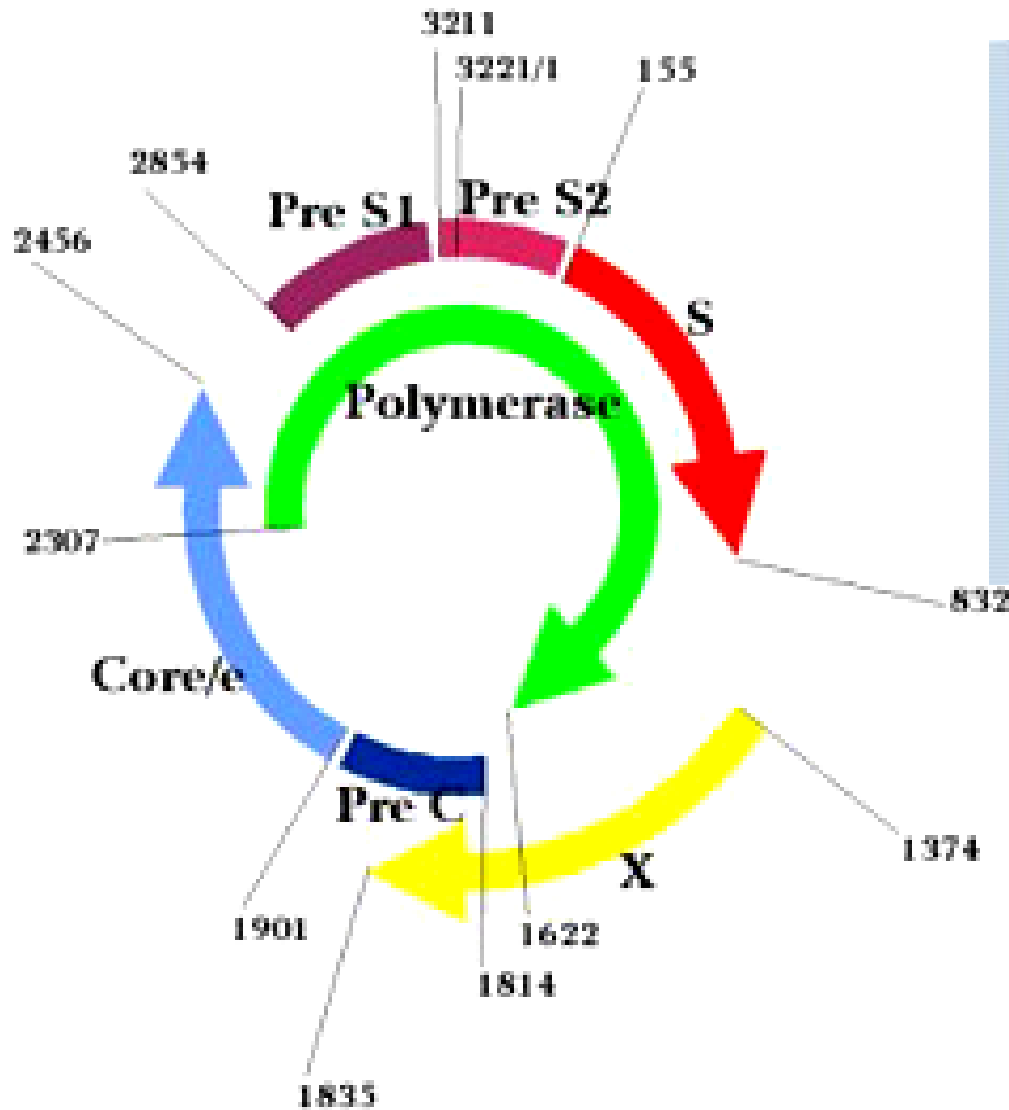
**Nobel Prize in Physiology or Medicine 1976**



# 電子顯微鏡下的B型肝炎病毒

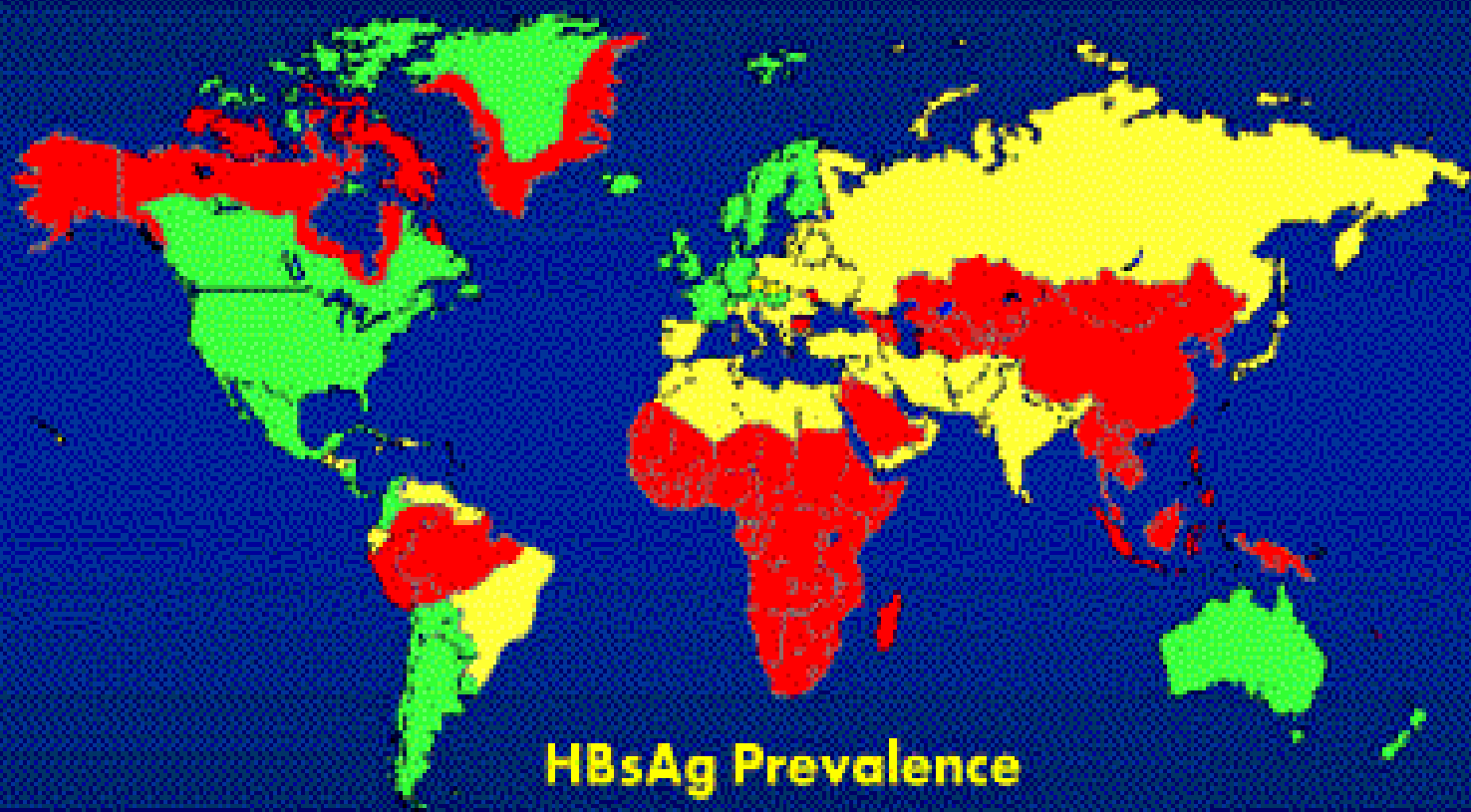


# B型肝炎病毒的基因體





# B型肝炎病毒HBsAg盛行率



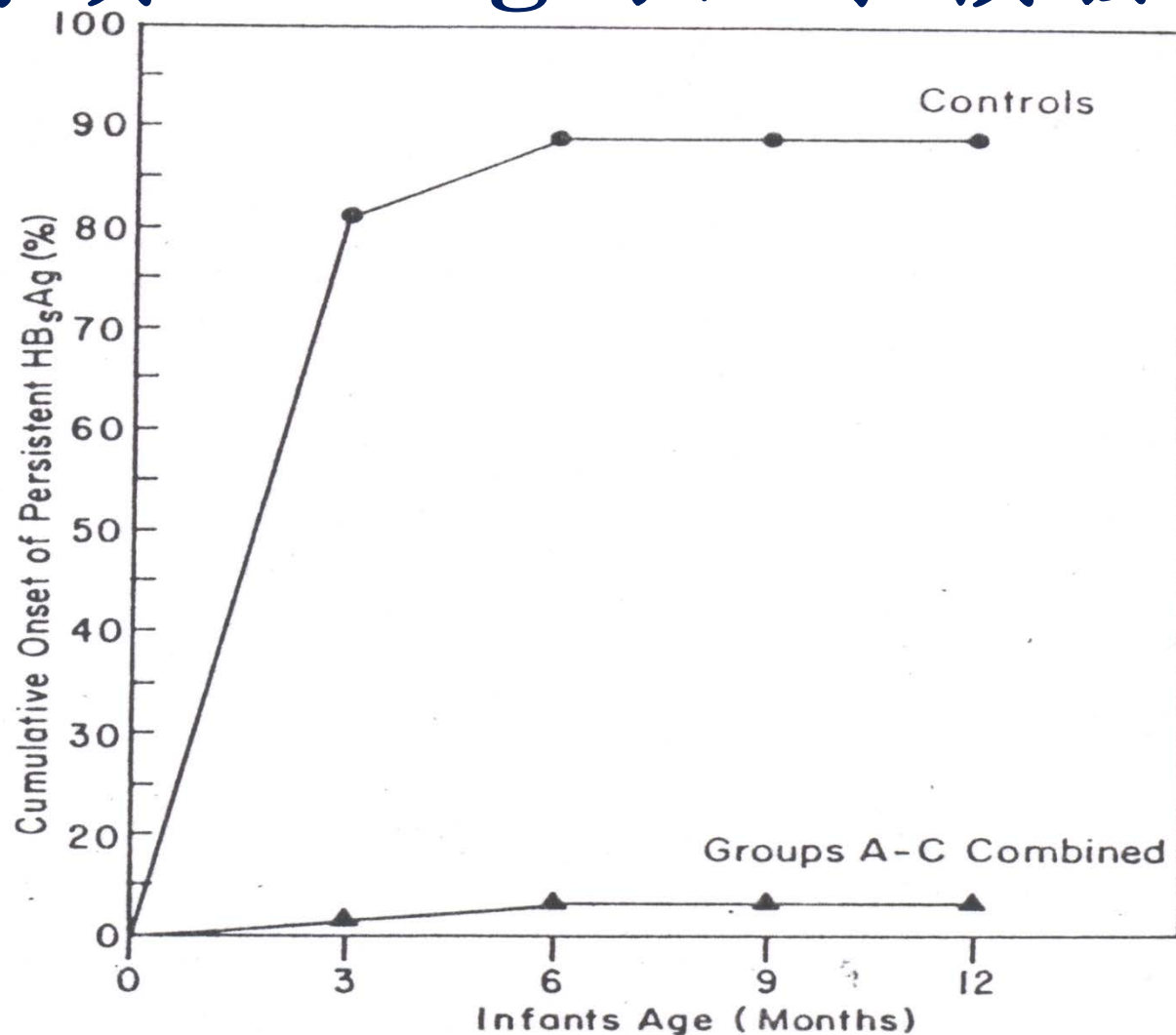
HBsAg Prevalence

- >8% - High
- 2-7% - Intermediate
- <2% - Low

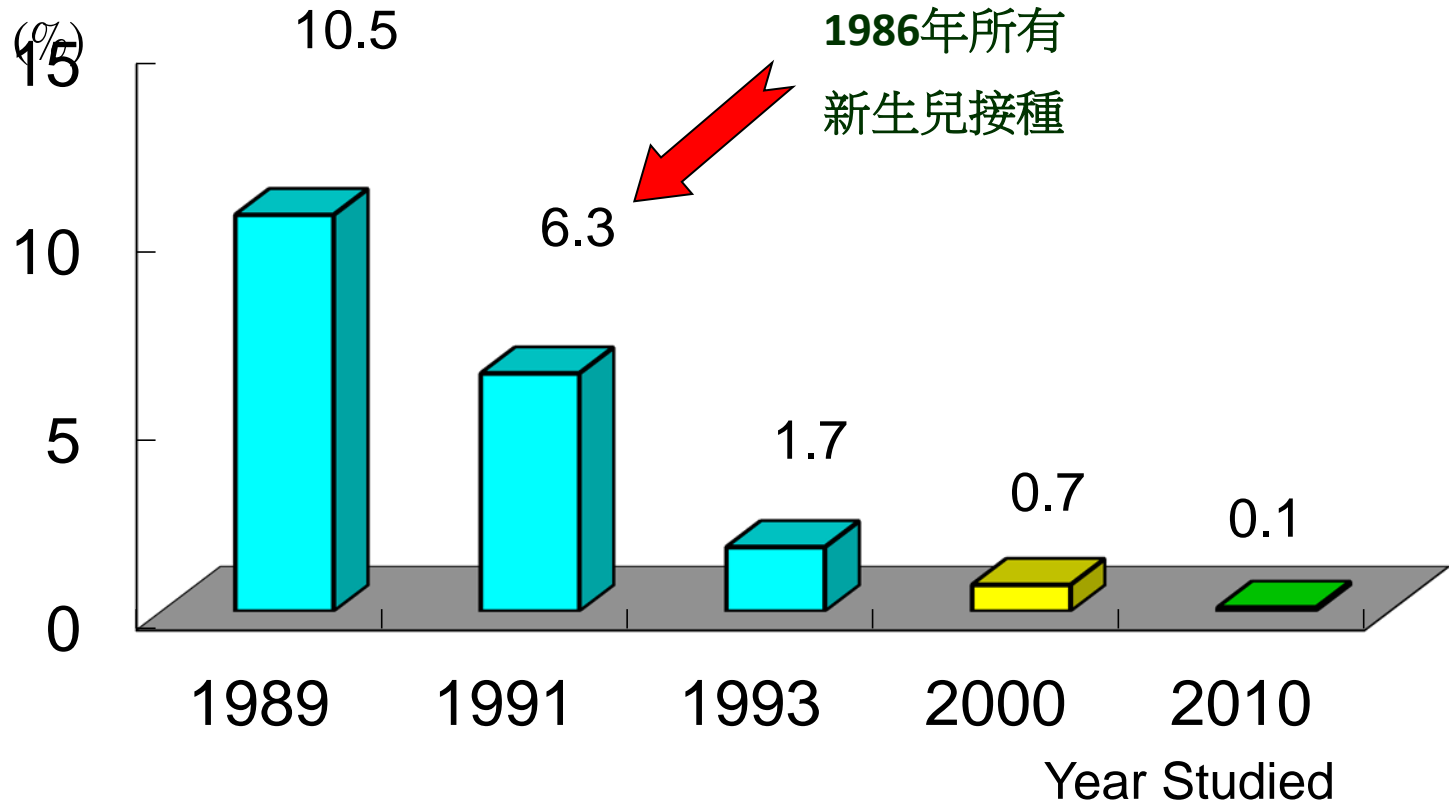
# Prof. R. Palmer Beasley (畢思理教授)



# HBIG及疫苗注射組及對照組之 持續HBsAg陽性累積發生率



# 六歲兒童B型肝炎帶原率



DOH investigated

Chang MH. Five-year follow-up study of hepatitis B virus markers in children after mass vaccination program in Taipei city

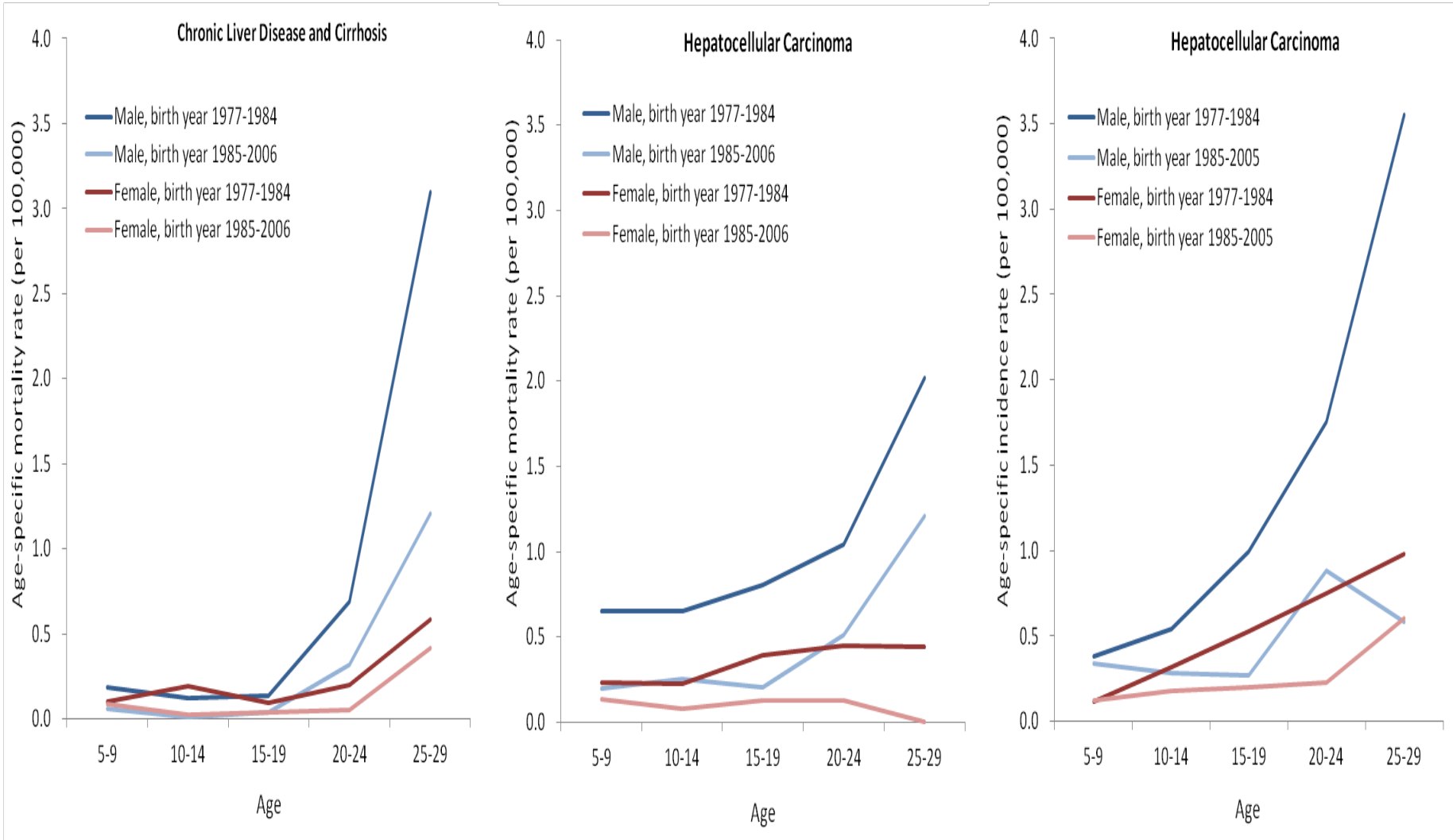
Target



# 全國B型肝炎預防接種下降 6-19歲肝癌發生率

出生年代	每十萬人發生率	相對風險
1963-1984	0.57	1.00
1984-1998	0.17	0.31

# 性別年齡別肝硬化死亡率與肝細胞癌發生率與死亡率，按出生年代分



# B型肝炎病毒與肝癌之GECC研究

TABLE I—DEATHS BY CAUSE AND HBsAg STATUS ON RECRUITMENT

HBsAg status on recruitment	Cause of death			Population at risk	PHC incidence*
	PHC	Cirrhosis	Other		
HBsAg-positive	40	17	48	3454	1158
HBsAg-negative	1	2	199	19 253	5
<i>Total</i>	41	19	247	22 707	181

\*Incidence of death from PHC per 100 000 during the time of the study.

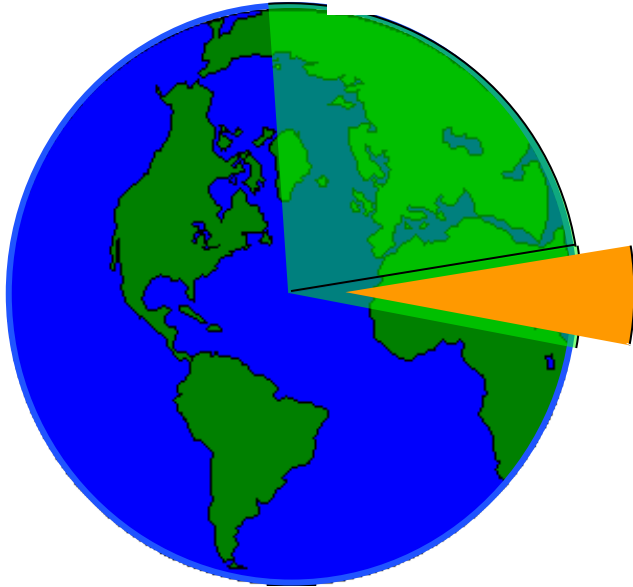
Beasley et al., Lancet 1981;2:1129-1133

Beasley, Hepatology 1982;2:21-26S

Beasley, Cancer 1988;61:1942-1956

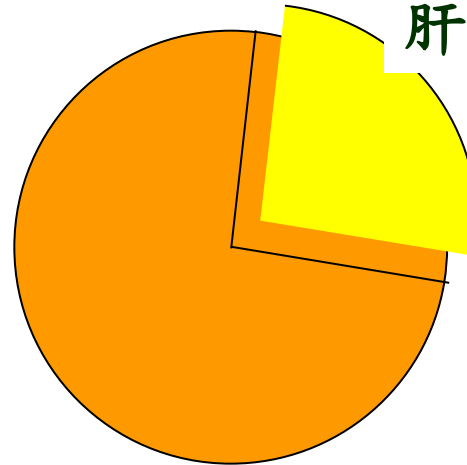
# 慢性B型肝炎的全球衝擊

20億人感染  
B型肝炎病毒



全球60億人口

25-40%死於  
肝硬化或肝癌



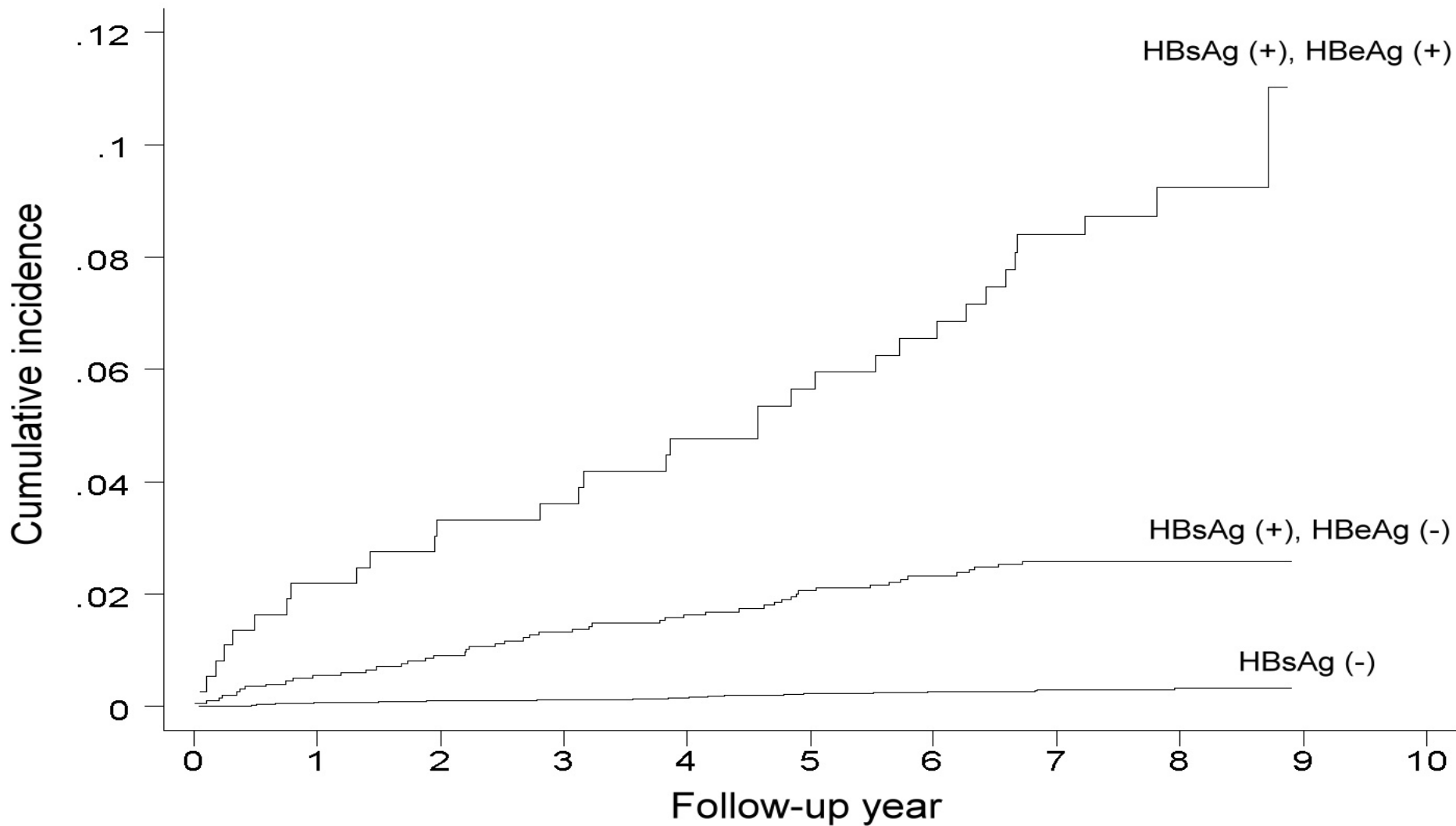
3~4億人罹患  
慢性B型肝炎



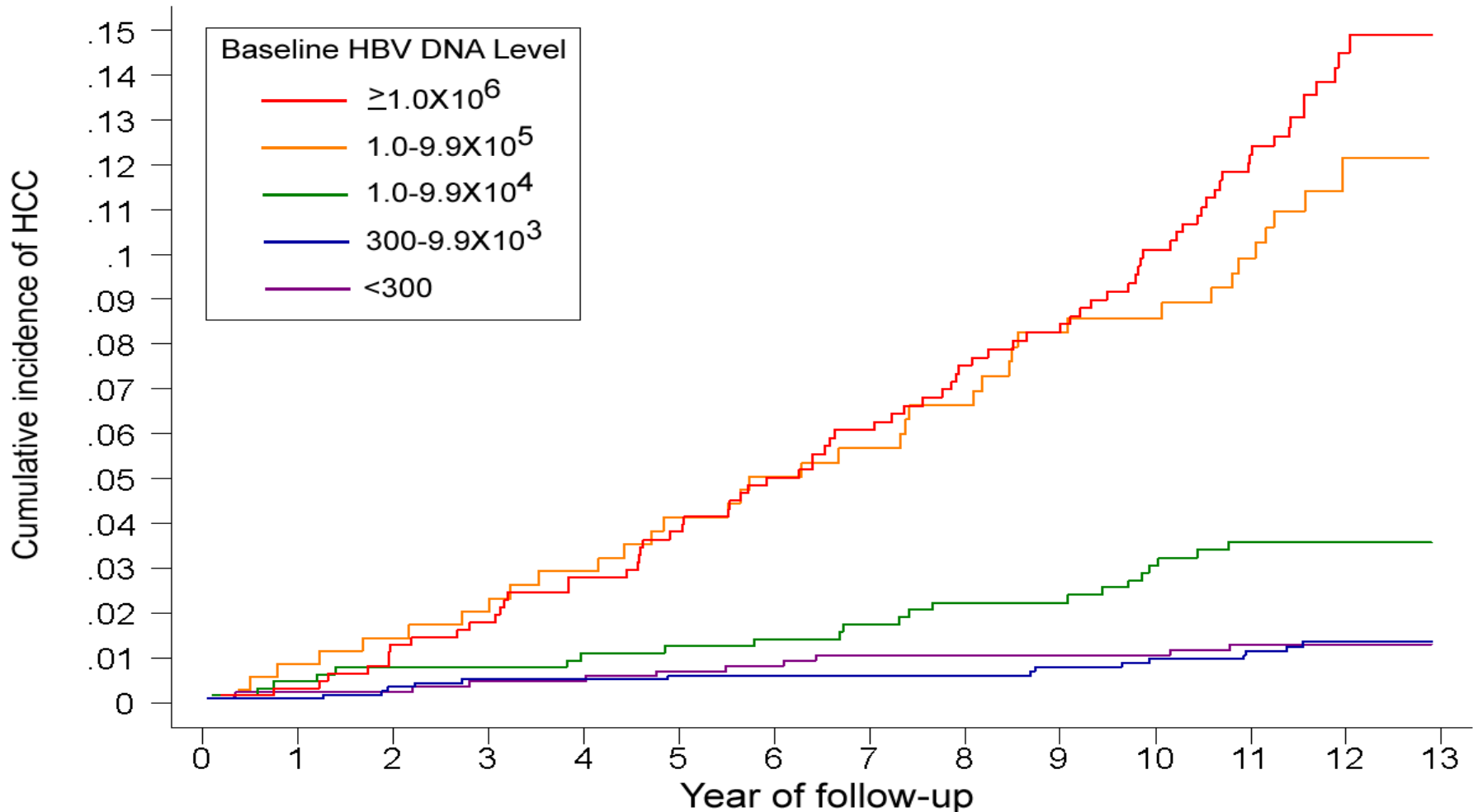
75% 慢性  
B型肝炎在  
亞太地區



# 肝細胞癌累積發生率與 HBsAg 及 HBeAg 血清標誌



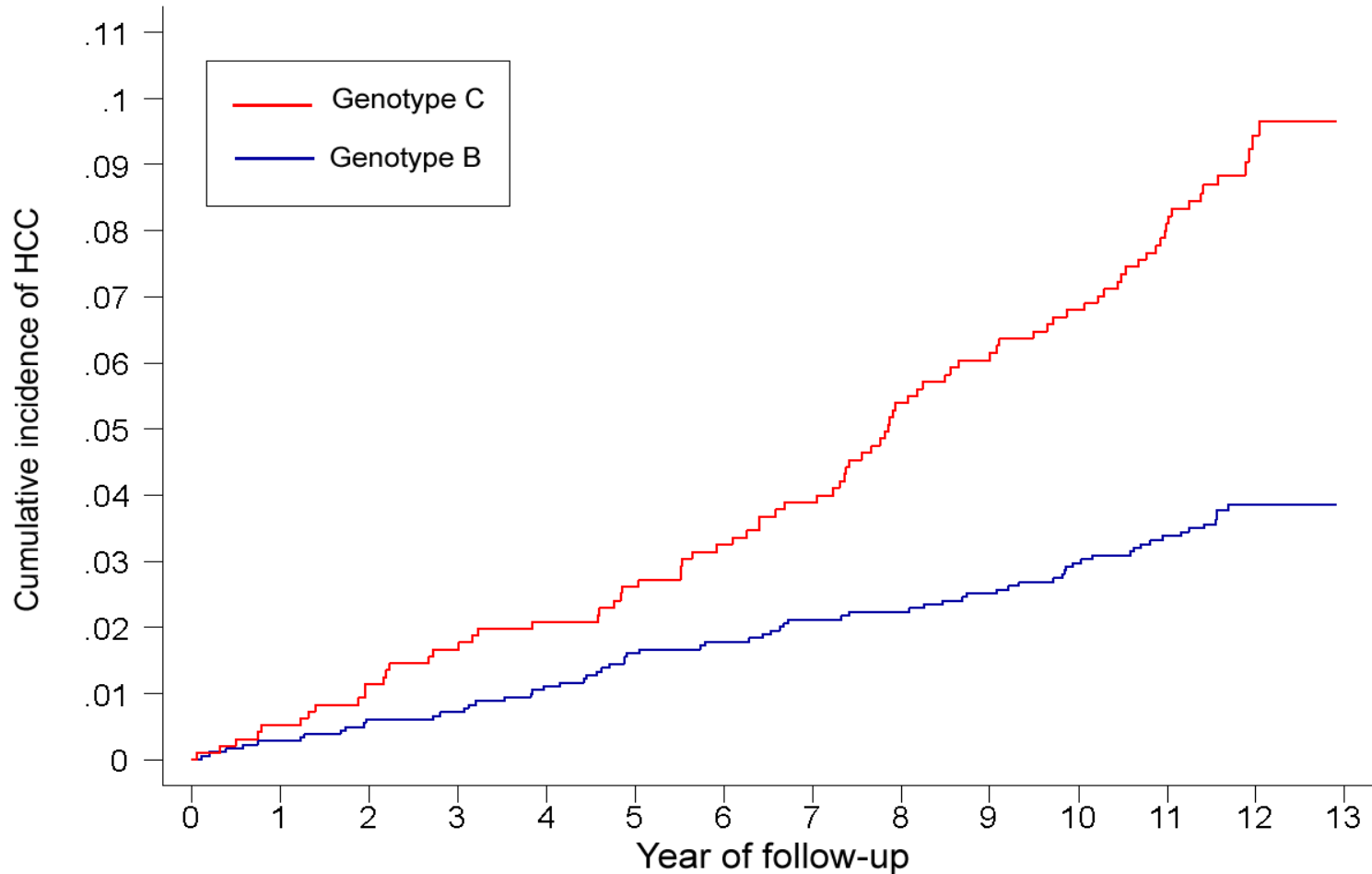
# 肝細胞癌累積發生率與 HBV DNA 血清濃度



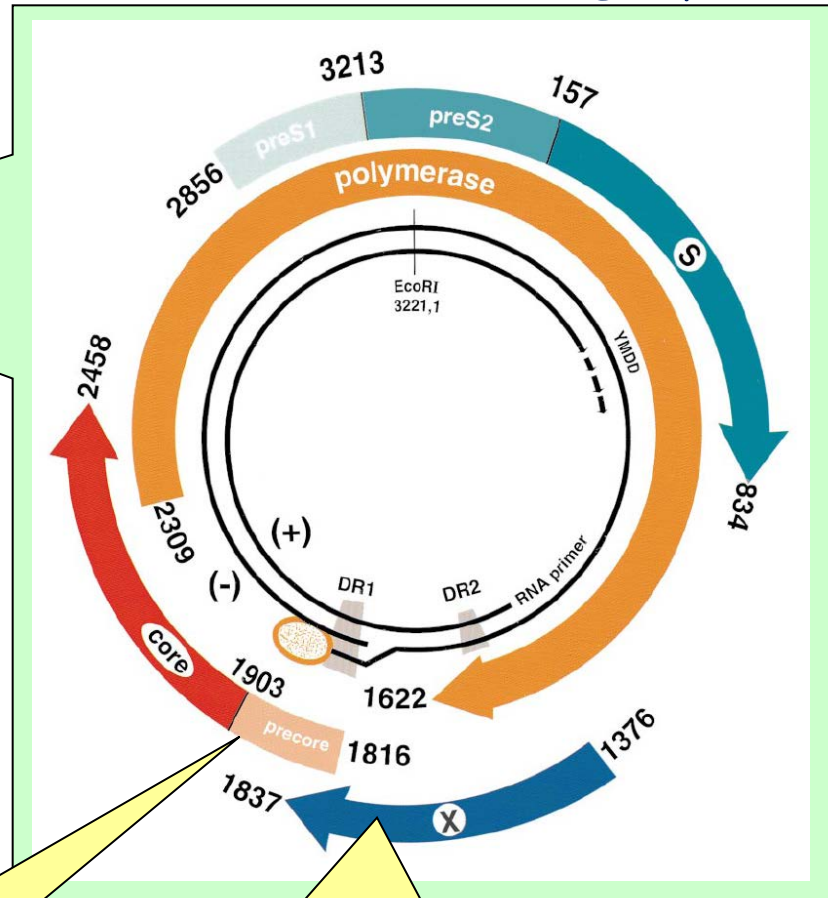
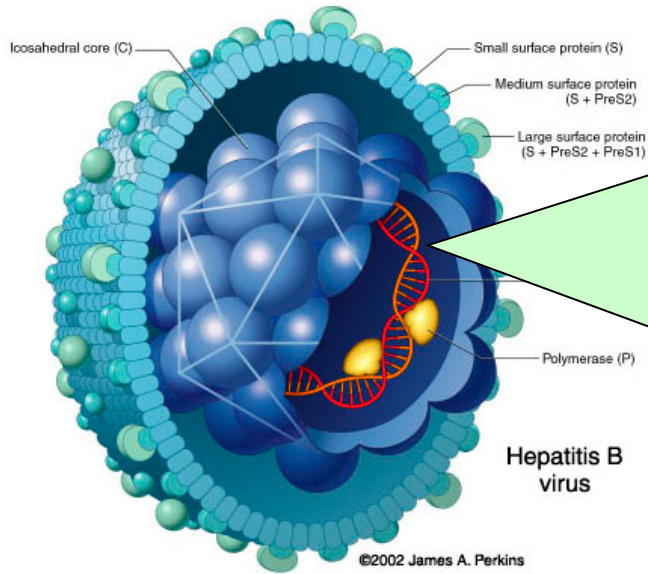
# 全球B型肝炎病毒的基因型分布



# 肝細胞癌累積發生率與 HBV 基因型



# B型肝炎病毒之Precore G1896A及BCP A1762T/G1764A 突變株



Wild-type

Precore 1896  
CGGGGTTTCG

Typical variant

CGGGATTTCG

BCP 1764 1762  
TTTCTGGAAATTGGATTAG

TTTCTAGTAATTGGATTAG

# B型肝炎病毒基因突變型 與肝細胞癌風險

B型肝炎病毒基因特性

相對危險性

基礎核心區(BCP)突變型 vs. 野生型	1.73
前核心區(precore)突變型 vs. 野生型	0.34

宿主

HLA基因  
T-細胞接受器  
Cytokines  
Chemokines

雄性素血清濃度  
異物代謝酵素  
DNA 修補嘯素  
雄性素代謝酵素與接受器  
致癌基因  
腫瘤抑制基因

無症狀帶原

慢性肝炎

肝硬化

肝細胞癌

發炎  
壞死  
纖維化

肝細胞複/  
染色體不穩定

DNA傷害  
染色體異常  
病毒DNA嵌入  
HBxAg活化

細胞成長  
管控失常

HBeAg  
病毒量  
基因型  
突變型

B肝病毒

酗酒  
抽菸  
黃麴毒素  
抗氧化維生素  
硒

環境因子

# 黃麴毒素白蛋白鍵結物與肝細胞癌， 按GSTM1 和GSTT1 基因型分

GSTM1

GSTT1

AFB<sub>1</sub>-白蛋白

無效

有效

無效

有效

未測出

1.0

1.0

1.0

1.0

低

4.1\*

0.7

1.8

1.3

高

12.4\*\*

1.4

10.2\*

0.8

\*\* p<0.01 \* p<0.05 調整抽菸與酗酒

Chen et al., *Am. J. Human Genet.* 1996



# 肝細胞癌與血漿雄性素濃度 及雄性素接受器基因型

<u>血漿雄性素濃度</u>	<u>雄性素接受器基因CAG-重複數</u>		
	>24	21-23	≤ 20
低	1.0	1.4	0.8
中	0.4	1.4	2.1
高	2.7	1.9	4.1*

•p<0.05 多變項調整

Yu et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000

# 生命像一首樂章

Piano Concerto No. 23 in A major,  
K. 488 by Mozart

基因型是樂譜，外表型是音樂；

樂譜決定音樂，如同基因型決定外表型。  
不同指揮家的詮釋、演奏家的技巧、  
樂器的品質和音樂廳的設計，  
均會使相同的樂譜，呈現多樣的音樂風格。  
同樣的，不同的環境也導致相同的基因型，  
可能表現多樣的外表型。

基因與環境的互動，形成多采多姿的生命！

Allegro,  
TUTTI

Flauto.

Clarinetti in A.

Fagotti.

Corni in A.

Pianoforte.

Violino I.

Violino II.

Viola.

Violoncello e Basso.

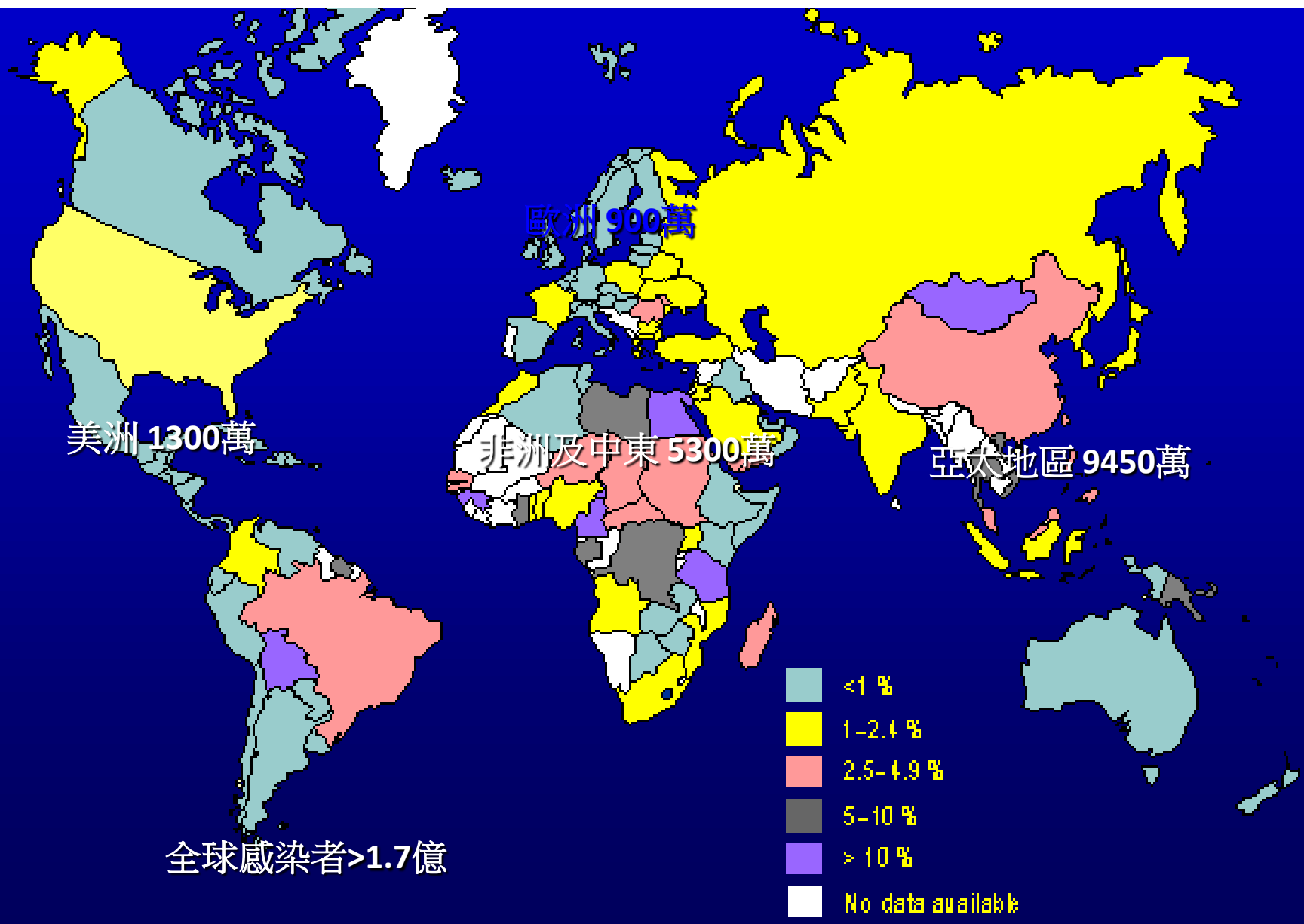
Allegro.

# HCV: 現代醫學的勝利

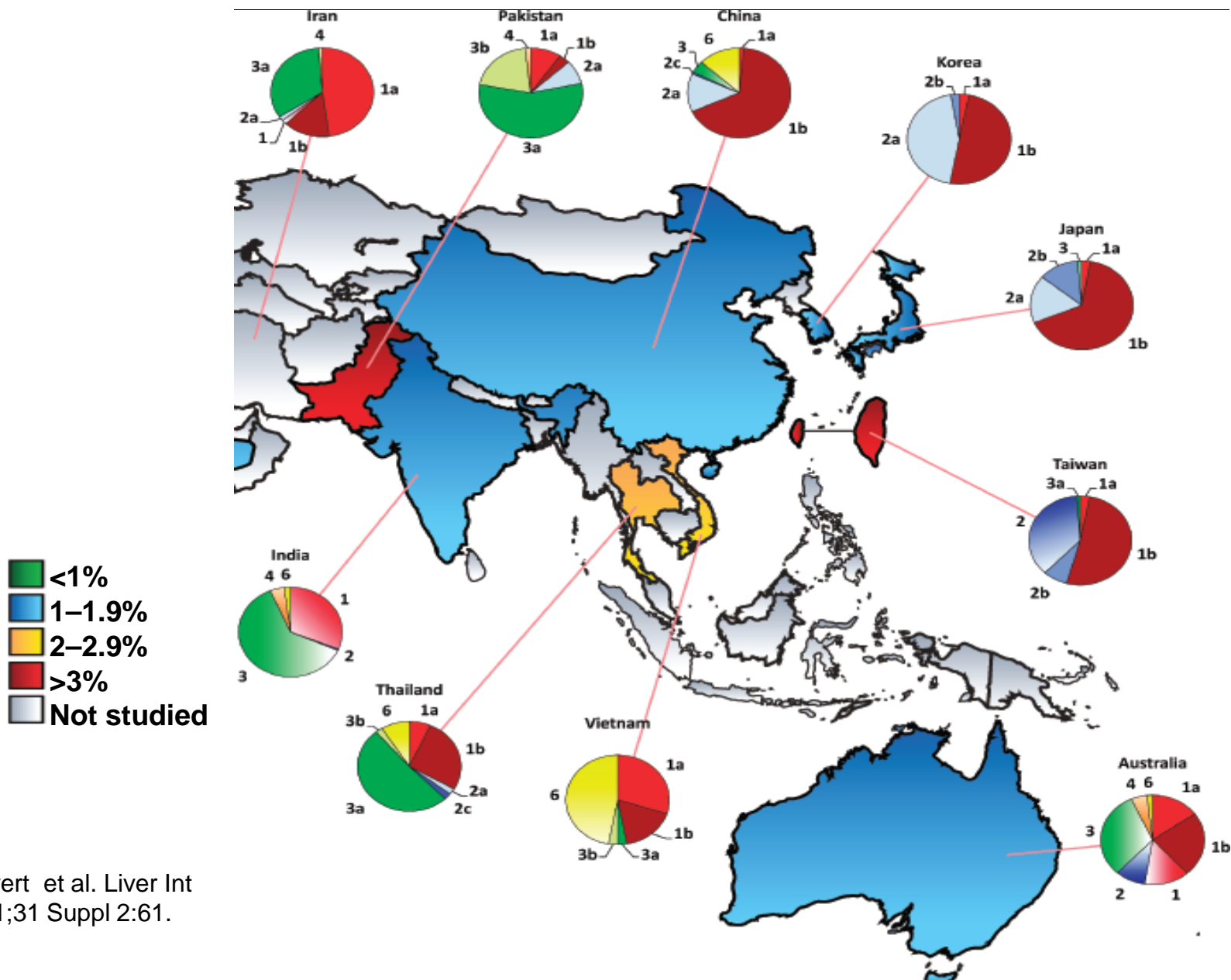


- 1960s – 1970s:  
發現非A非B肝炎病毒
- 1989:  
Chiron公司找到C型肝炎病毒
- 1991:  
HCV療效首度認證. 干擾素療效因長效劑型或併用抗病毒藥 ribavirin而大幅改善
- 2011:  
設計藥劑“designer drugs”首度認證
  - 增加無反應者之 SVR
  - 減少治療期間

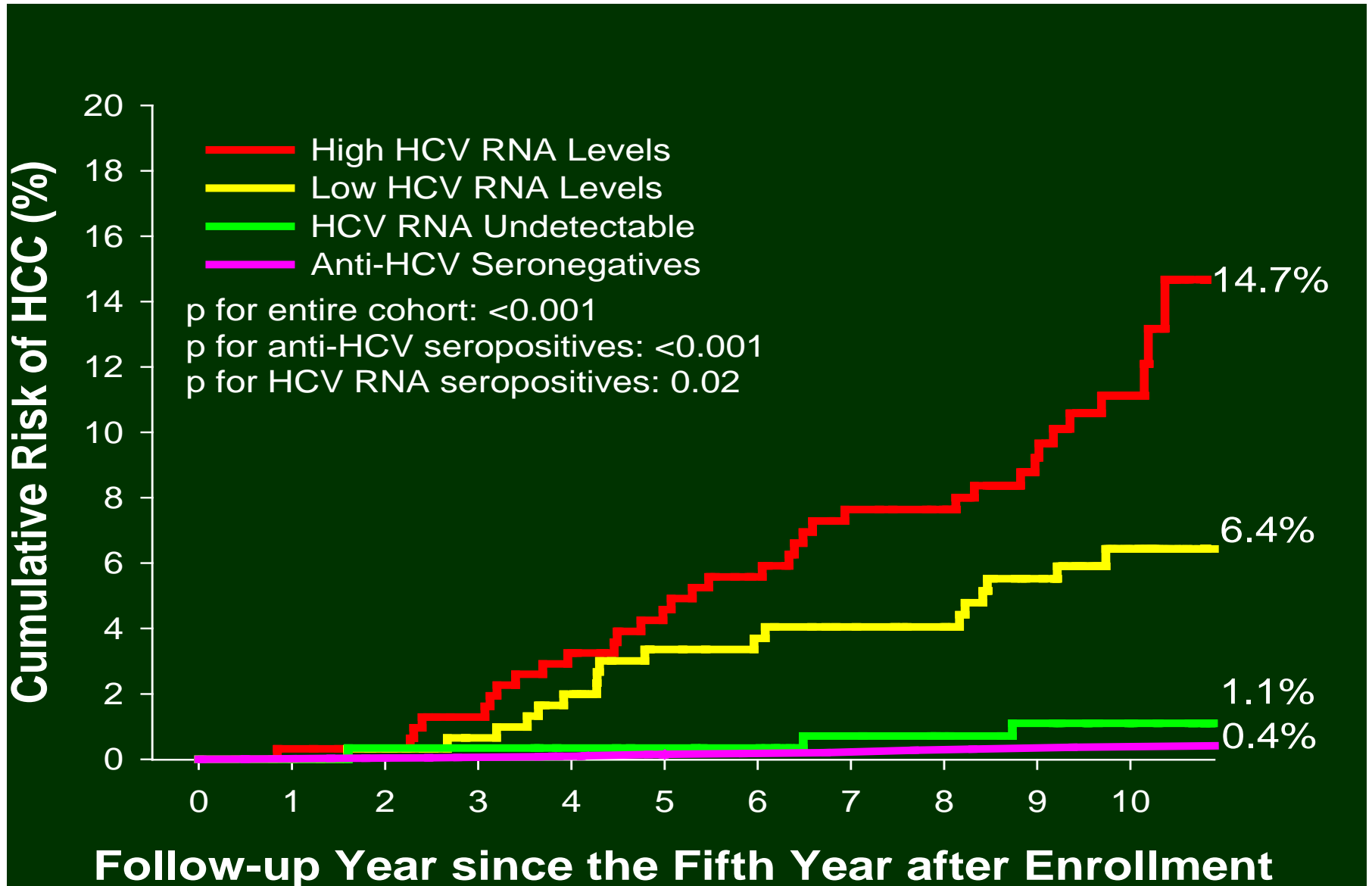
# C型肝炎病毒感染盛行率地理分布



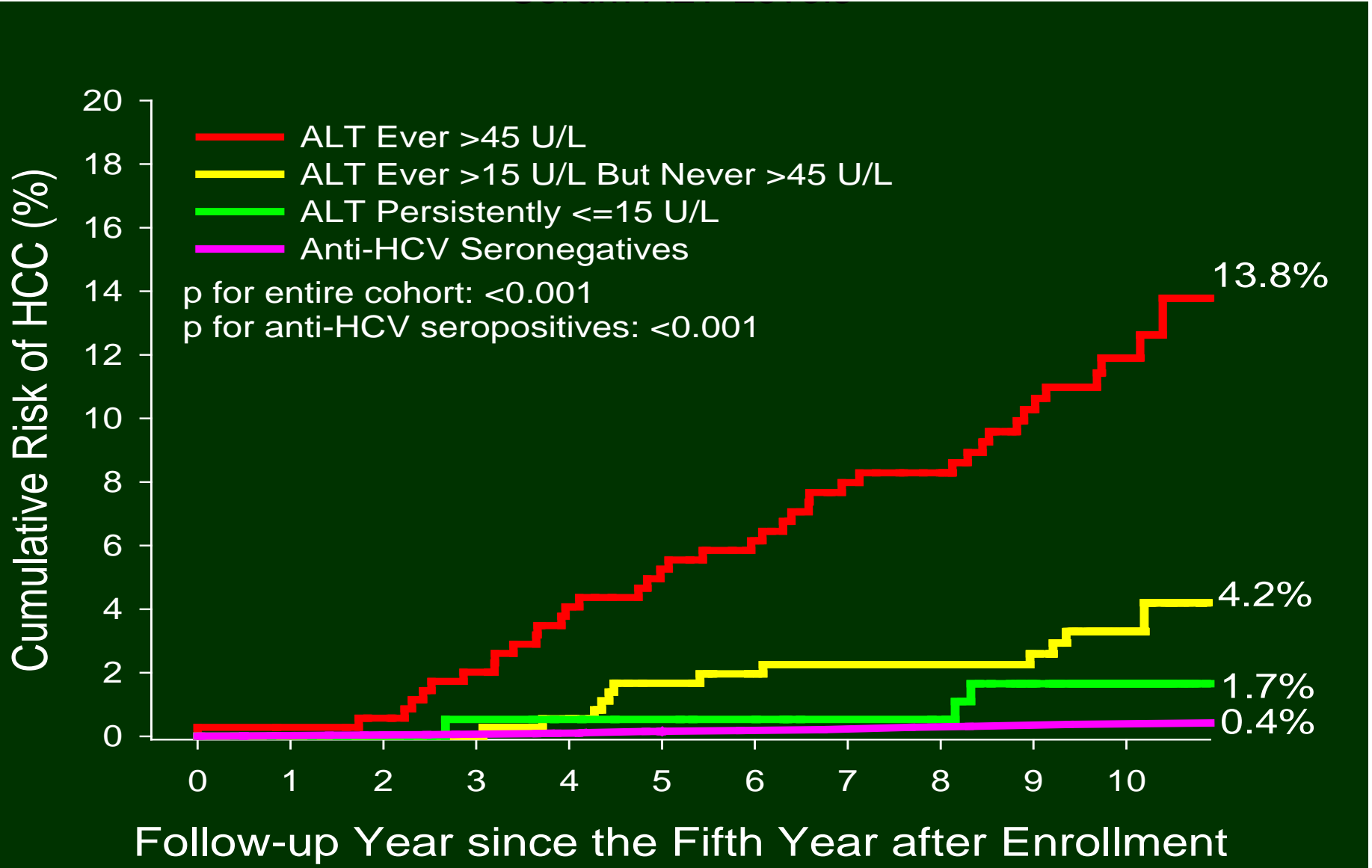
# 亞太各國HCV基因型分佈



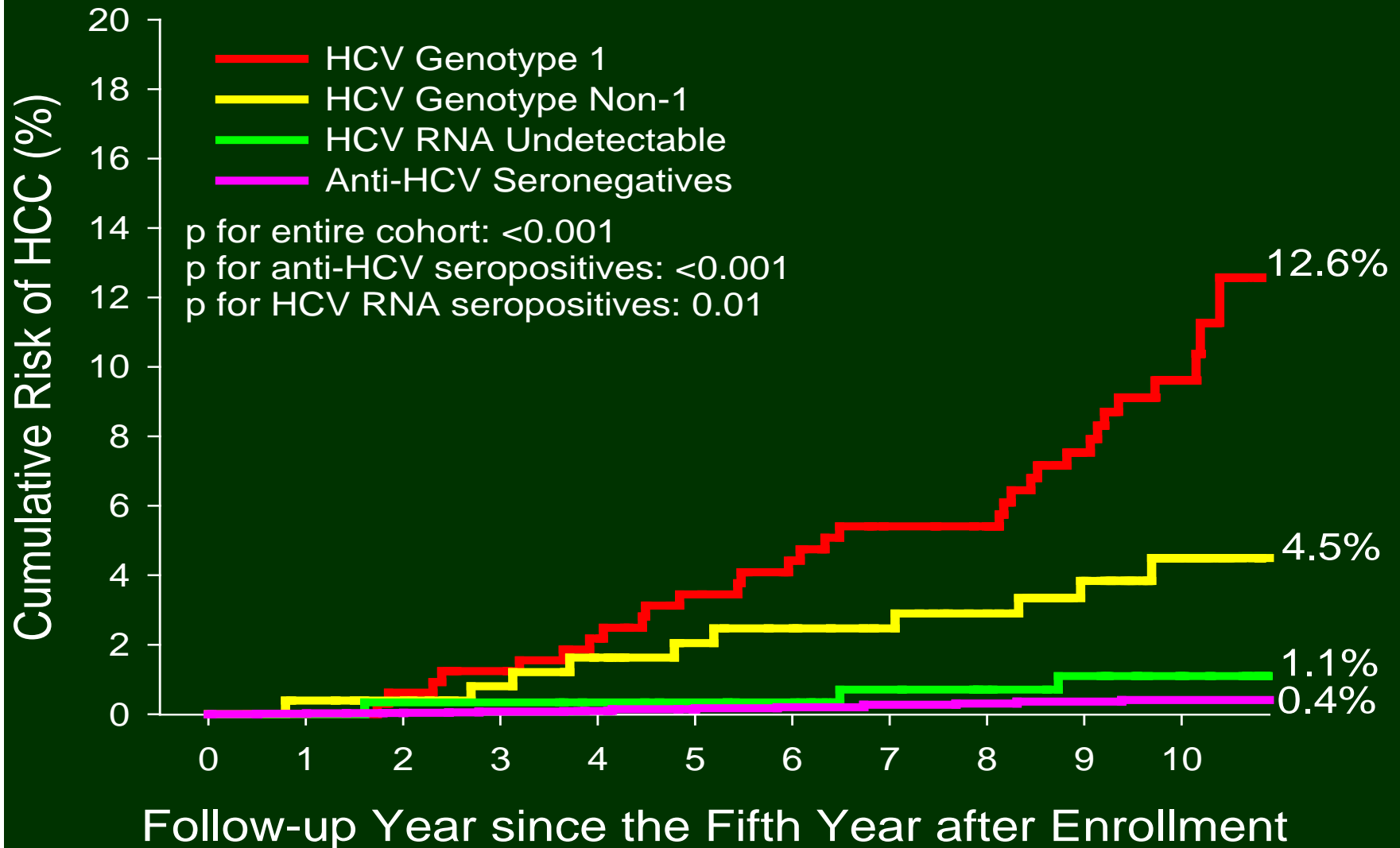
# 肝癌風險隨HCV RNA濃度上升而增加



# 肝癌風險隨血清ALT濃度上升而增加

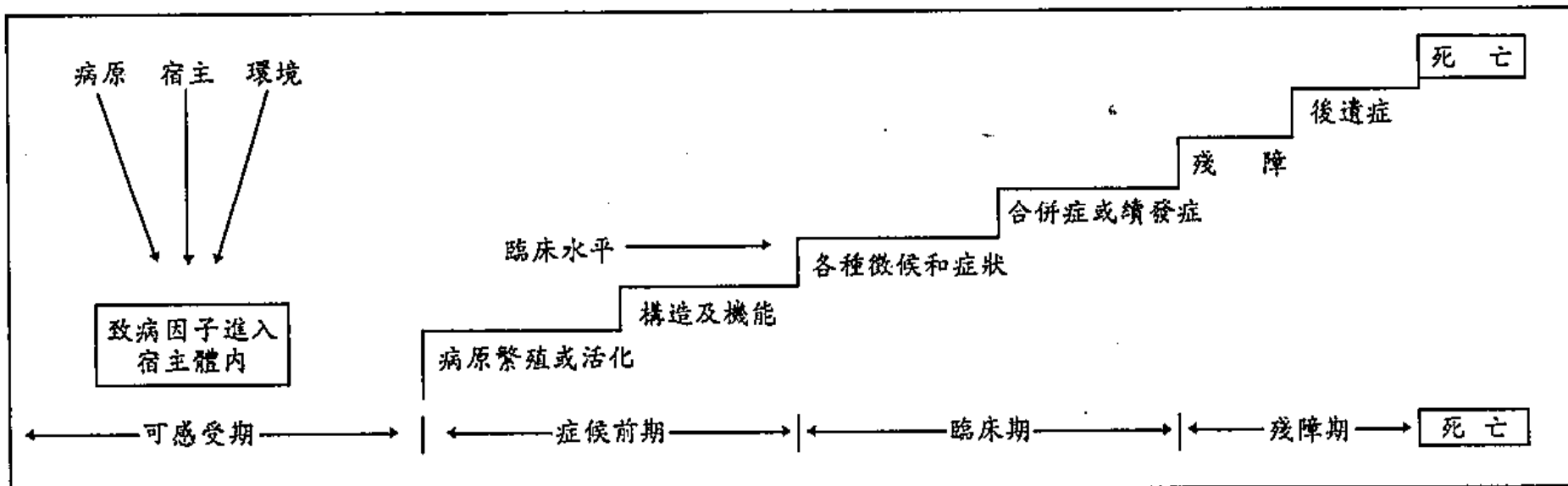


# 肝癌風險因感染HCV第一型而增加





# 疾病自然史與三段五級預防



促進健康		特殊保護		復健	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 衛生教育</li> <li>2. 適宜營養攝取</li> <li>3. 注意個性發展</li> <li>4. 提供合適的工作</li> <li>5. 婚姻座談和性教育</li> <li>6. 遺傳優生保健</li> <li>7. 定期健康檢查</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 實施預防注射</li> <li>2. 健全生活習慣</li> <li>3. 改進環境衛生</li> <li>4. 避免職業危害</li> <li>5. 預防事故傷害</li> <li>6. 攝取特殊營養</li> <li>7. 祛除致癌物質</li> <li>8. 慎防過敏來源</li> </ol>	<b>早期診斷和適切治療</b>	<b>限制殘障</b>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心理、生理和職能的復健</li> <li>2. 提供適宜的復健醫院、設備和就業機會</li> <li>3. 醫院的工作治療</li> <li>4. 療養院的長期照護</li> </ol>
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 找尋病例</li> <li>2. 篩選檢定</li> <li>3. 特殊體檢</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適當治療以遏止疾病的惡化並避免進一步的併發和續發疾病</li> <li>2. 提供限制殘障和避免死亡的設備</li> </ol>		
		目的： (1)治療和預防疾病惡化 (2)避免疾病的蔓延 (3)避免併發和續發症 (4)縮短殘障期間			
第一段		第二段		第三段	

# 疾病自然史與三段五級預防

## 初段預防（易感受期）

一級預防 健康促進

二級預防 特殊保護

## 次段預防（臨床前期、臨床期）

三級預防 早期診斷及適切治療

## 末段預防（殘障期、復健期）

四級預防 限制殘障

五級預防 身心復健

# 預防保健重於醫療復健

- 簡單的流行病學定律

盛行率 = 發生率 X 發病期間

- 平均壽命延長及人口老化

慢性病人大量增加

- 現代醫藥科技突飛猛進

提升病患存活率

- 醫療支出大幅增長

減低發生率是當務之急

# P4 醫學 (I)

- 美國國家科學院院士Leroy Hood 醫師提出P4醫學 (P4 Medicine) 來說明健康照護的未來發展趨勢。P4是包括Preventive (預防), Predictive (預測), Personalized (個人化)與Participatory (參與)四個要素。
- 目前全世界的健康照護型態，都是屬於提供者驅動 (healthcare provider-driven)的回應式 (reactive)疾病治療型態；未來的健康照護發展趨勢，將會演進成為消費者驅動(consumer-driven)的前瞻式(proactive)疾病預防型態。

# 心臟病長期風險預測

- 美國的弗萊明翰研究(Framingham study)，根據長期追蹤資料成功發展出冠狀動脈心臟病的預測模式，利用年齡、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、血壓(舒張壓和收縮壓)、糖尿病和抽菸等六項生物標幟，即可以正確預測未來十年發生冠狀動脈心臟病的風險。

# 冠狀動脈心臟病的預測模式： Framingham Study (I)

## Step 1

Age	Points
Years	
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

## Step 2

Total Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<160	≤4.14	-3
160-199	4.15-5.17	0
200-239	5.18-6.21	1
240-279	6.22-7.24	2
≥280	≥7.25	3

## Step 3

HDL - Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<35	≤0.90	2
35-44	0.91-1.16	1
45-49	1.17-1.29	0
50-59	1.30-1.55	0
≥60	≥1.56	-2

## Step 4

Blood Pressure					
Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0				
120-129		0 pts			
130-139			1		
140-159				2	
≥160					3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

## Step 5

Diabetes	
	Points
No	0
Yes	2

## Step 6

Smoker	
	Points
No	0
Yes	2

# 冠狀動脈心臟病預測模式： Framingham Study (II)

Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
Total Cholesterol	_____
HDL Cholesterol	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
<b>Point Total</b>	_____

Step 8 (determine CHD risk from point total)

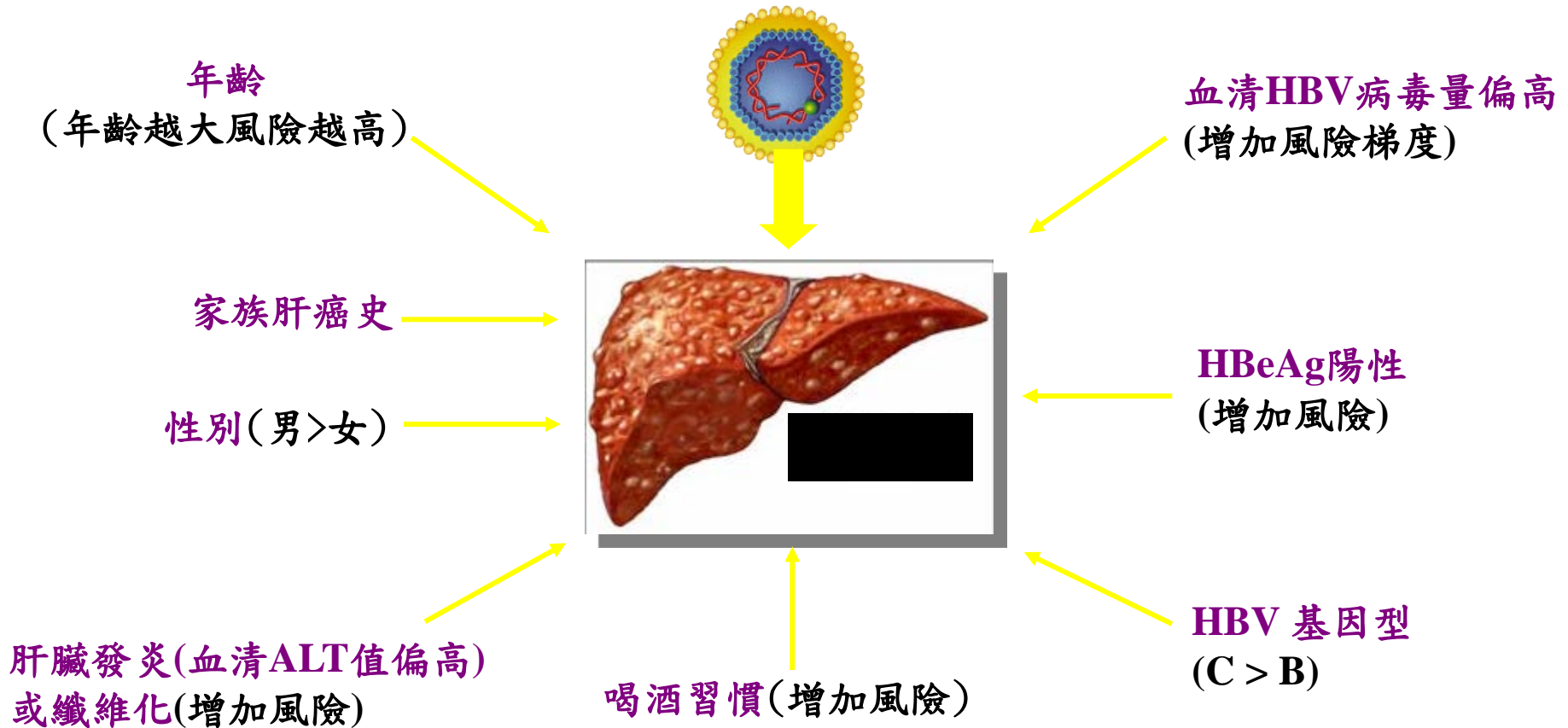
CHD Risk	
Point Total	10 Yr CHD Risk
≤-1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
≥14	≥53%

Step 9 (compare to man of the same age)

Comparative Risk		
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

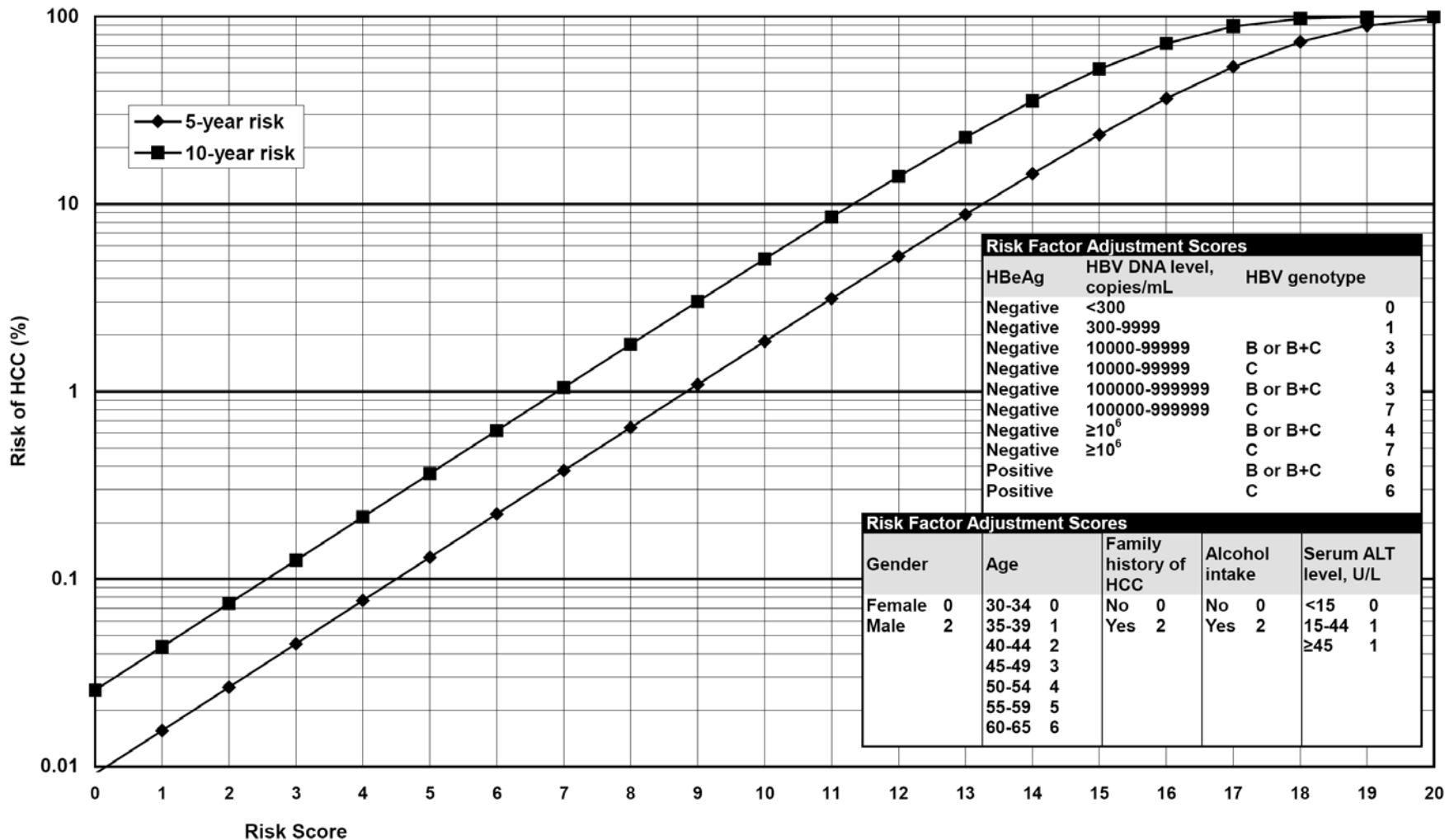
\*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, non-smoker, no diabetes

# 肝細胞癌的風險預測因子



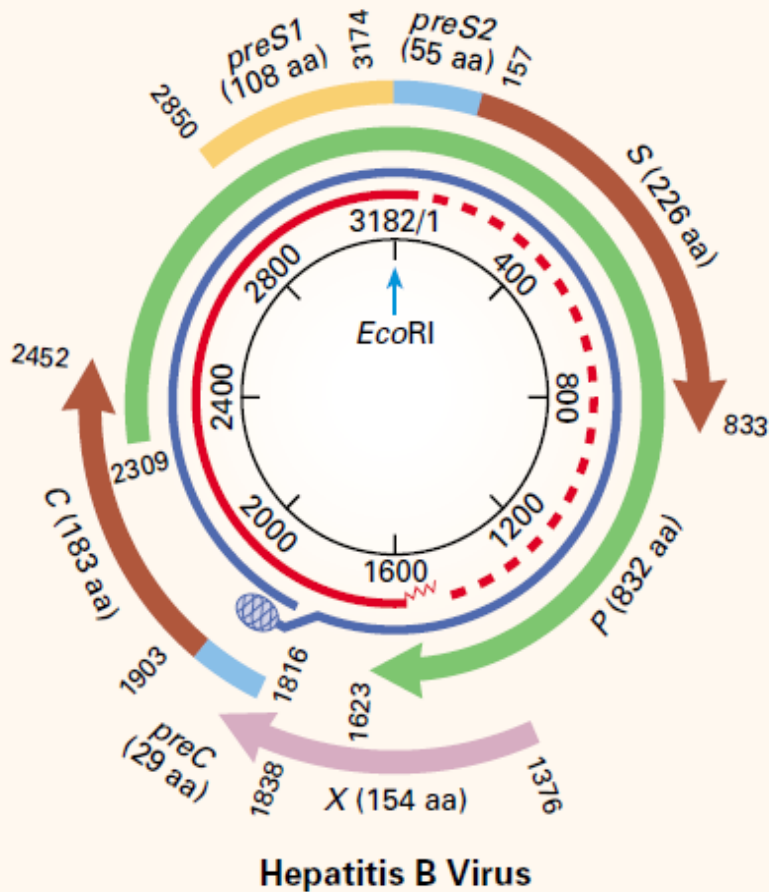


# 肝細胞癌的風險預測圖



Yang HI et al., *J Clin Oncol*, 2009; 28:2437-2444.

# HBV 基因體與表面抗原



Hepatitis B Virus

Infectious virion

Non-infectious particles

<

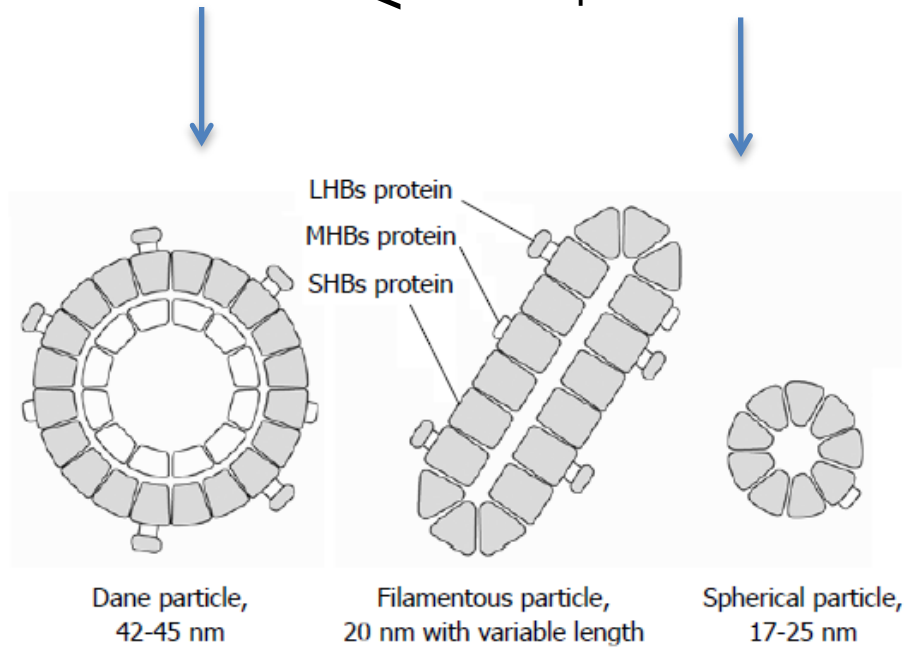


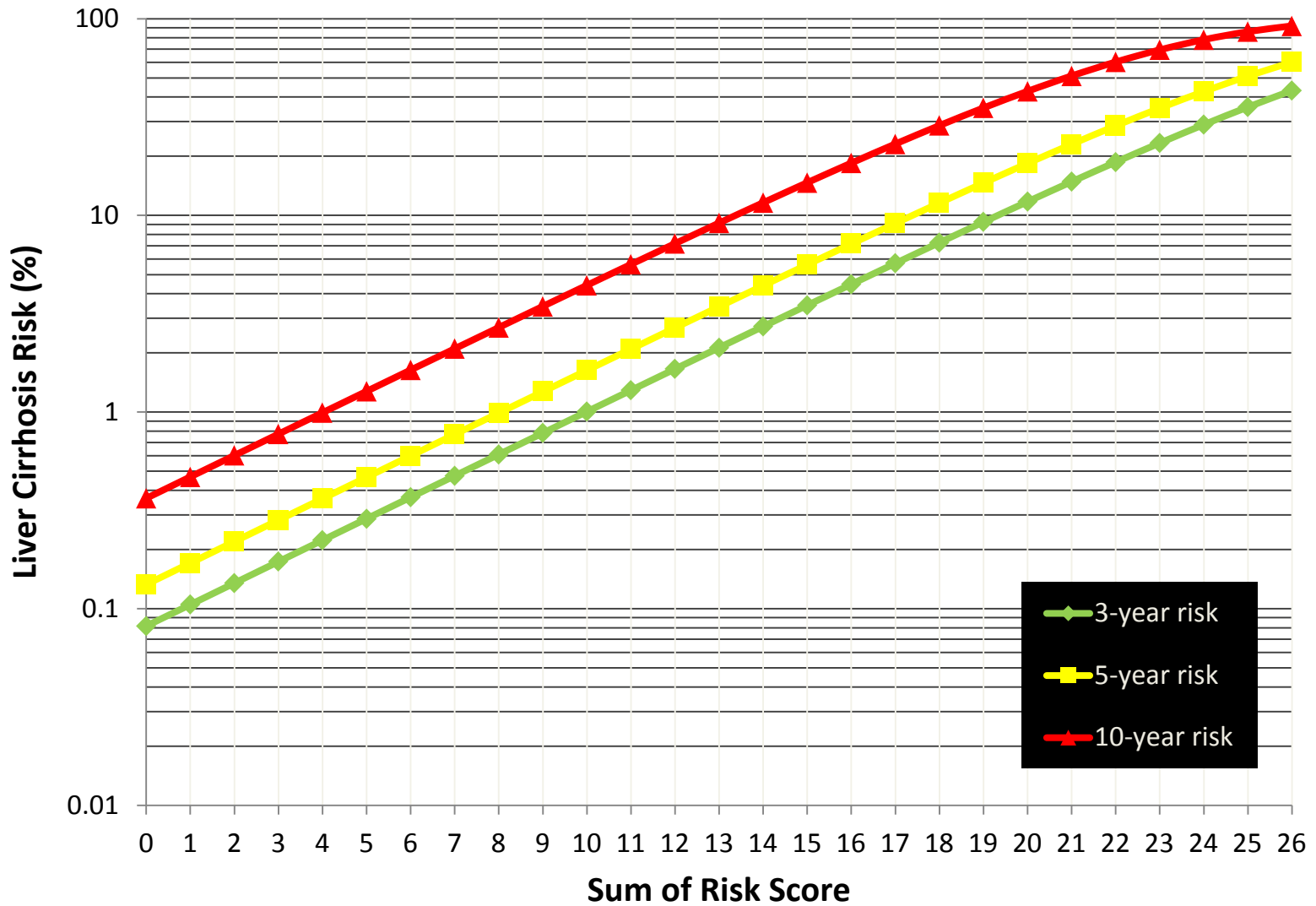
Figure 1 Schematic model of hepatitis B surface antigen structure. Three

Lee , 1997; Lee and Ahn, 2011

# 肝硬化的風險預測模式

Baseline liver cirrhosis predictor	Regression coefficient	Risk score	P value
Age (each 5 years increment)	0.25	1	<0.001
Sex			
Female	reference	0	
Male	0.99	4	<0.001
Levels of ALT (IU/L)			
< 15	reference	0	
15-44	0.25	1	0.10
≥ 45	0.71	3	0.001
HBeAg/HBV DNA/HBsAg/Genotype			
Negative/<10 <sup>4</sup> / <lt;100 any="" td="" type<=""> <td>reference</td> <td>0</td> <td></td> </lt;100>	reference	0	
Negative/<10 <sup>4</sup> /100-999/any type	0.76	3	0.10
Negative/<10 <sup>4</sup> /≥1000/any type	0.97	4	0.02
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> / <lt;100 any="" td="" type<=""> <td>1.16</td> <td>5</td> <td>0.06</td> </lt;100>	1.16	5	0.06
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> /100-999/any type	1.28	5	<0.001
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> /≥1000/any type	1.71	7	<0.001
Negative/≥10 <sup>6</sup> /any level/B or B+ C	1.76	7	<0.001
Negative/≥10 <sup>6</sup> /any level/C	3.26	13	<0.001
Positive/any level/any level /B or B+C	1.76	7	<0.001
Positive/any level/any level /C	2.64	10	<0.001

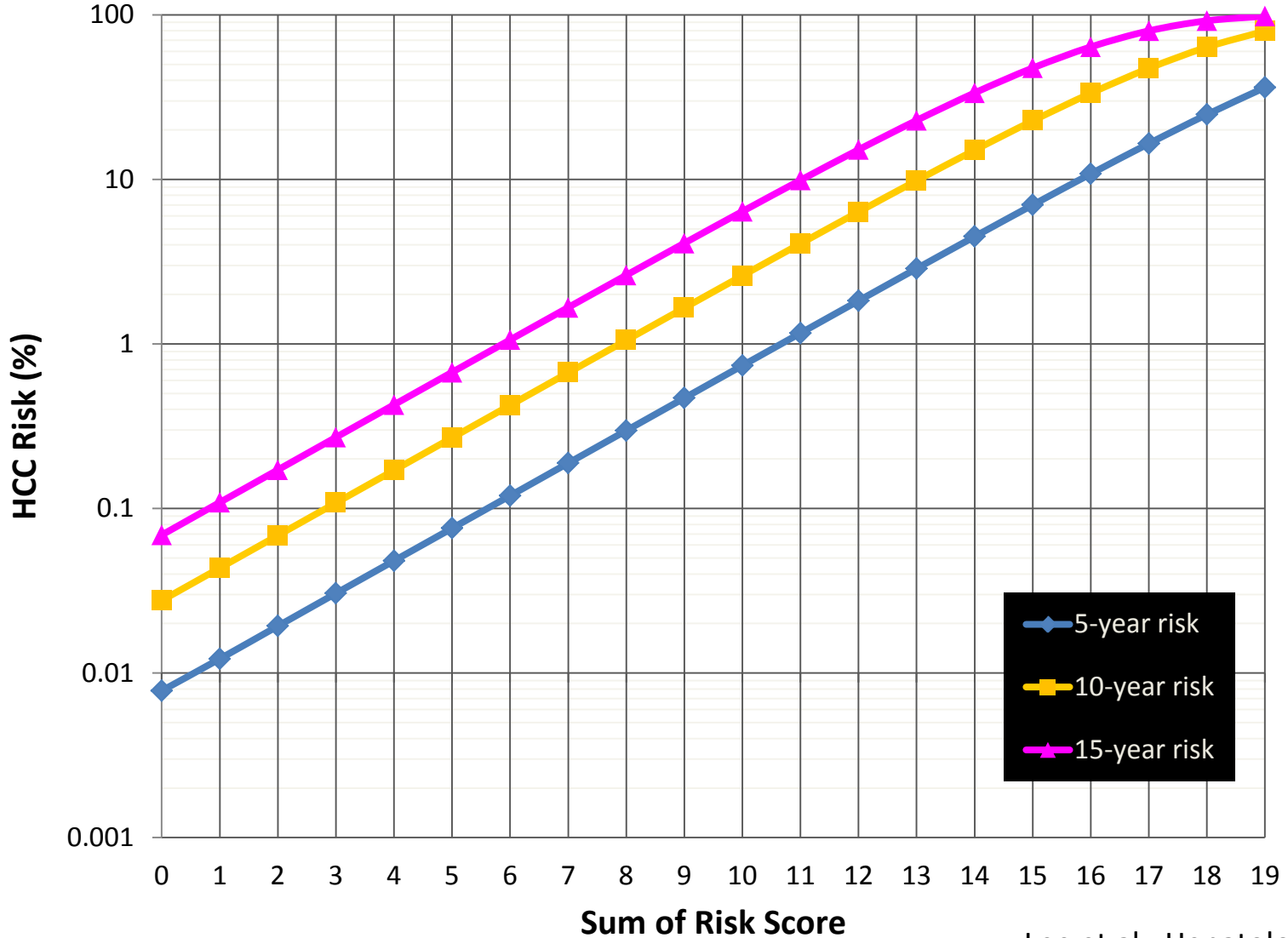
# 肝硬化的風險預測圖



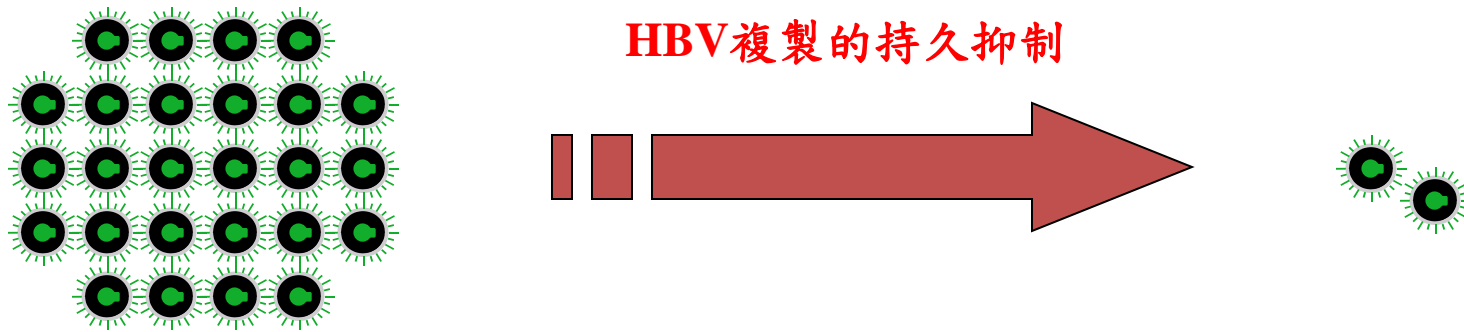
# 肝細胞癌的風險預測模式

Baseline hepatocellular carcinoma predictor	Regression coefficient	Risk score	P value
Age (each 5 years increment)	0.46	1	<0.001
Sex			
Female	reference	0	
Male	0.91	2	<0.001
Levels of ALT (IU/L)			
< 15	reference	0	
15-44	0.36	1	0.10
≥ 45	0.76	2	0.01
Family history of hepatocellular carcinoma			
No	reference	0	
Yes	0.98	2	0.001
HBeAg/HBV DNA/HBsAg/Genotype			
Negative/<10 <sup>4</sup> / <lt;100 any="" td="" type<=""> <td>reference</td> <td>0</td> <td></td> </lt;100>	reference	0	
Negative/<10 <sup>4</sup> /100-999/any type	0.82	2	0.13
Negative/<10 <sup>4</sup> /≥1000/any type	1.07	2	0.04
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> / <lt;100 any="" td="" type<=""> <td>1.42</td> <td>3</td> <td>0.04</td> </lt;100>	1.42	3	0.04
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> /100-999/any type	1.45	3	0.005
Negative/10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> /≥1000/any type	1.78	4	<0.001
Negative/≥10 <sup>6</sup> /any level/B or B+ C	2.45	5	<0.001
Negative/≥10 <sup>6</sup> /any level/C	3.09	7	<0.001
Positive/any level/any level /B or B+C	2.70	6	<0.001
Positive/any level/any level /C	3.37	7	<0.001

# 肝細胞癌的風險預測圖



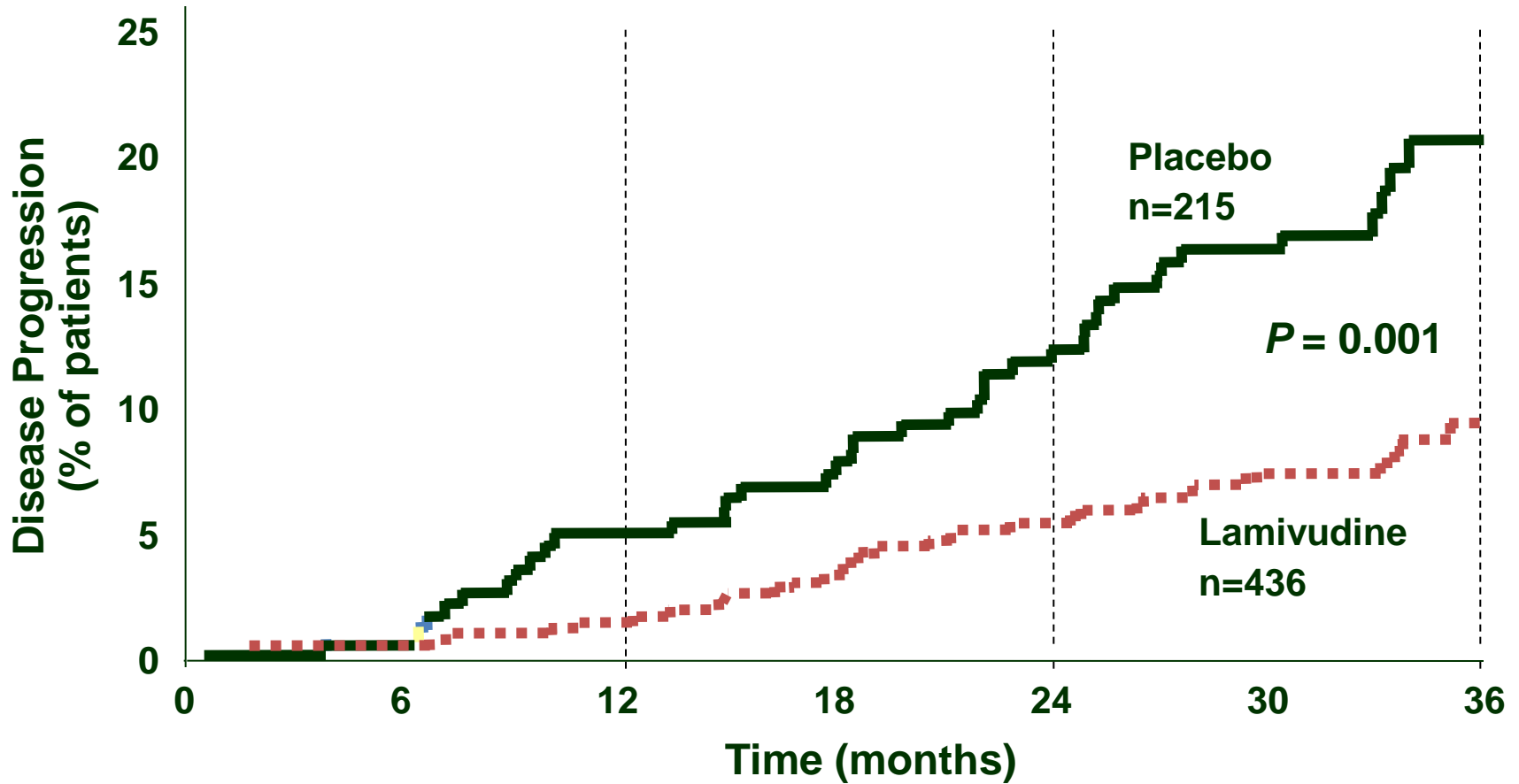
# B型肝炎的治療目標： 預防肝硬化/肝炎/死亡



## 抑制HBV複製對肝病的預防功效

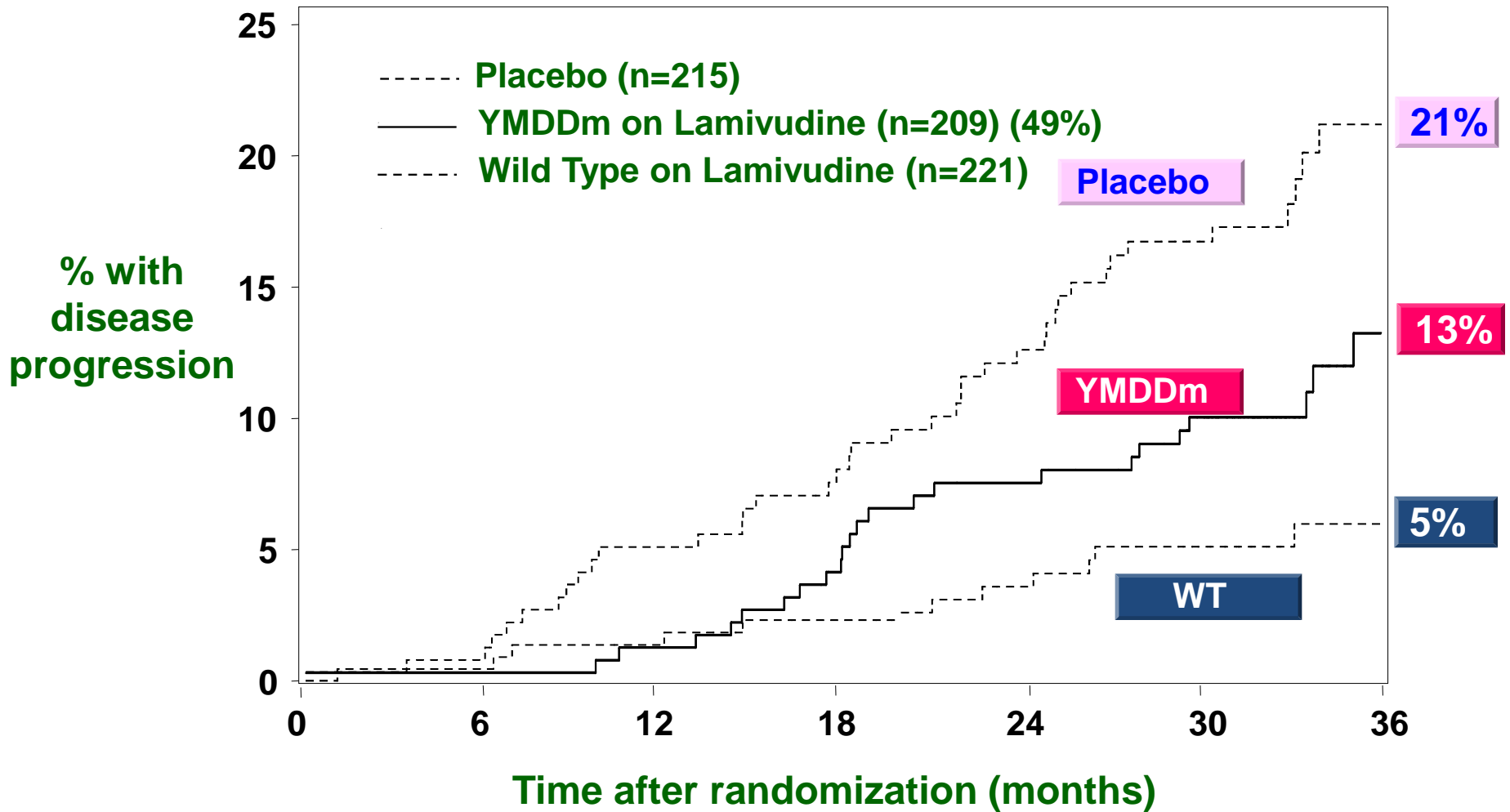
- 減少發炎壞死,纖維化,肝硬化
- 減少嚴重肝硬化
- 減少肝癌
- 減少肝病死亡

# 治療B型肝炎可降低肝病進展風險

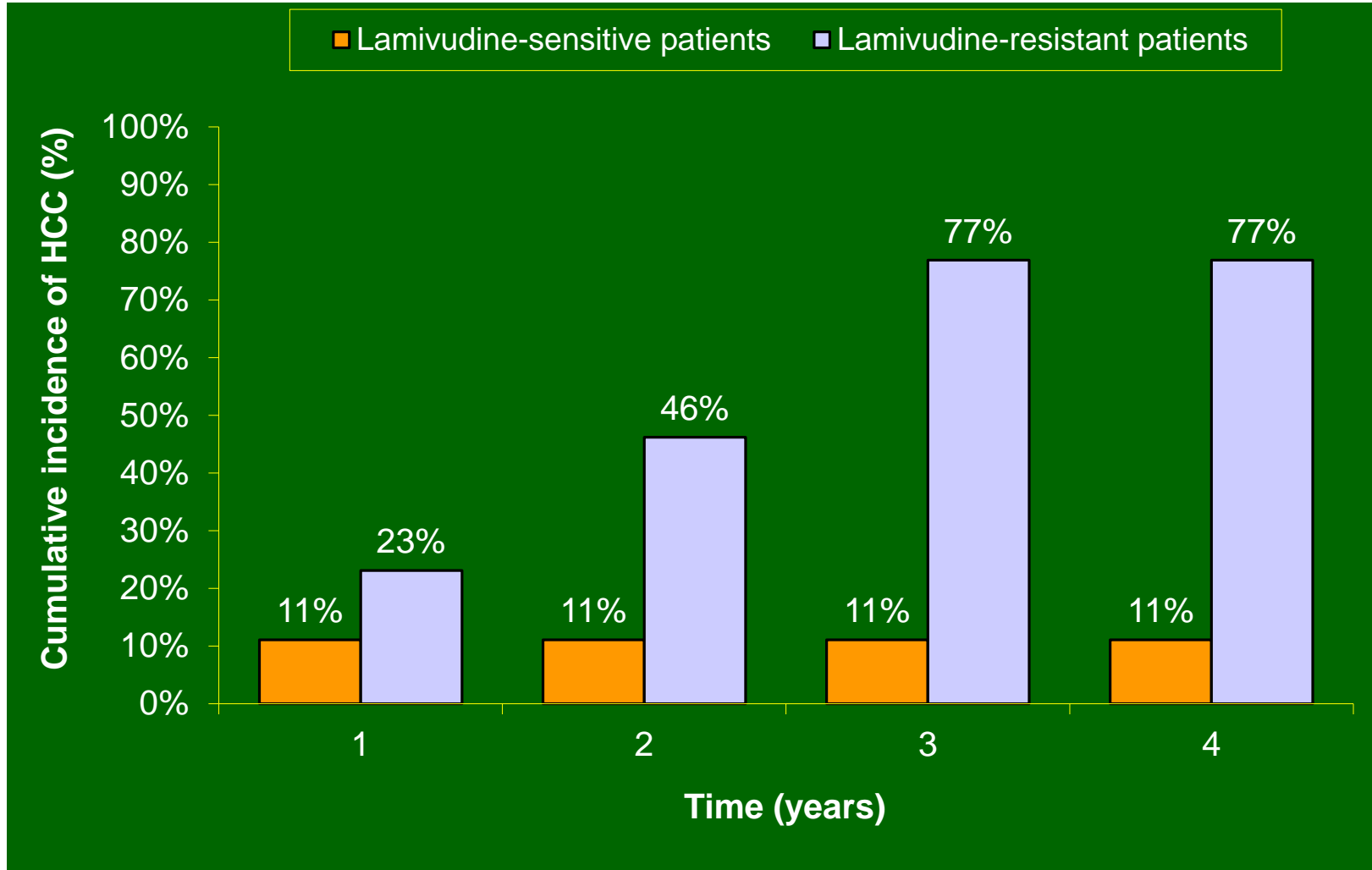




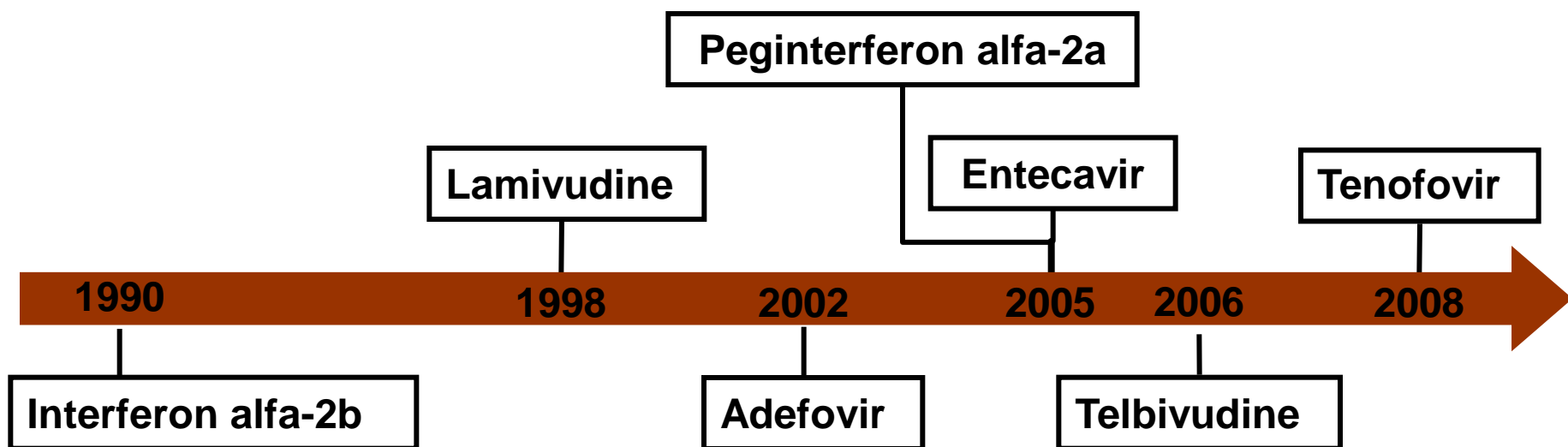
# 治療B型肝炎與末期肝病進展風險



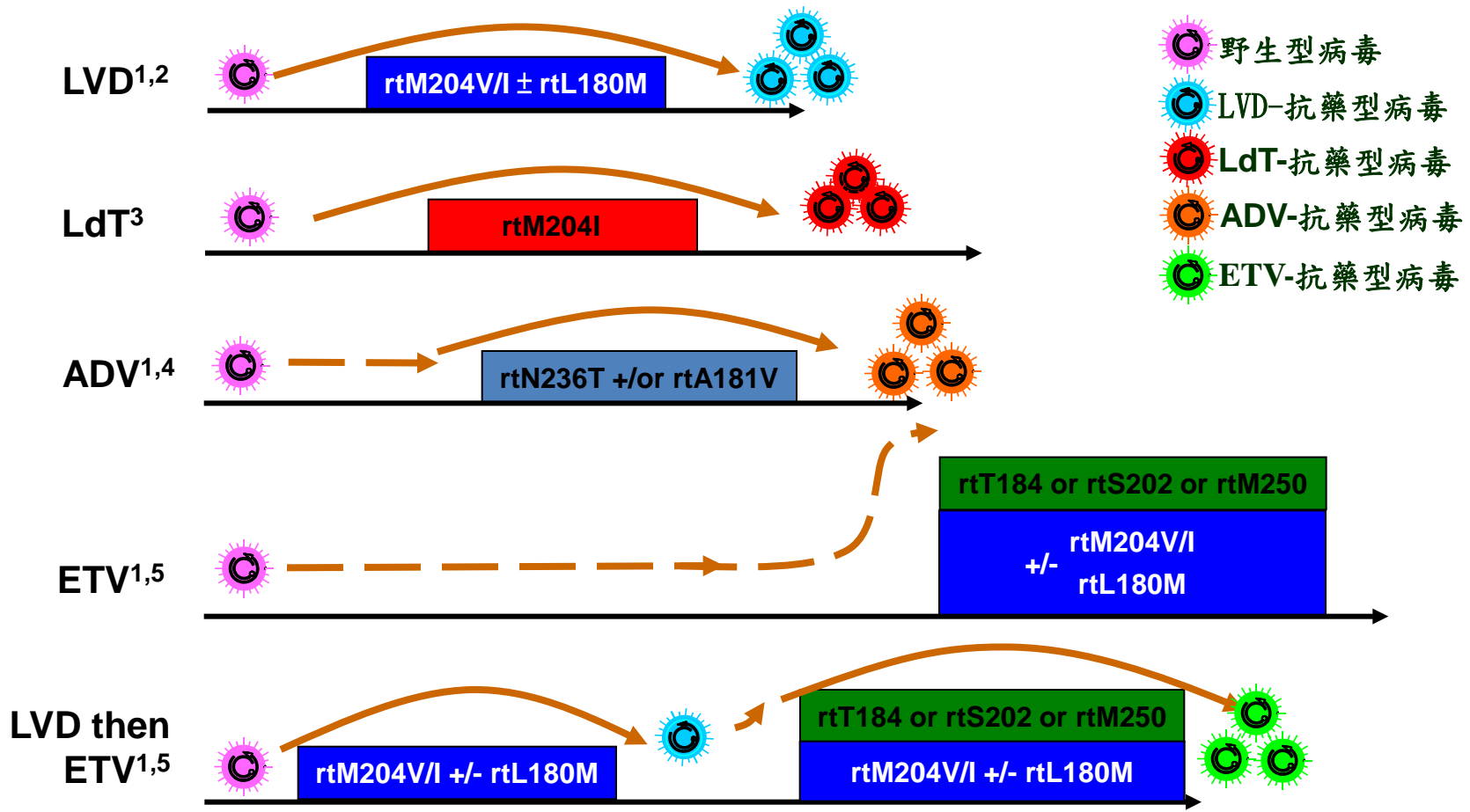
# B型肝炎病毒抗藥性 會增加肝細胞癌風險



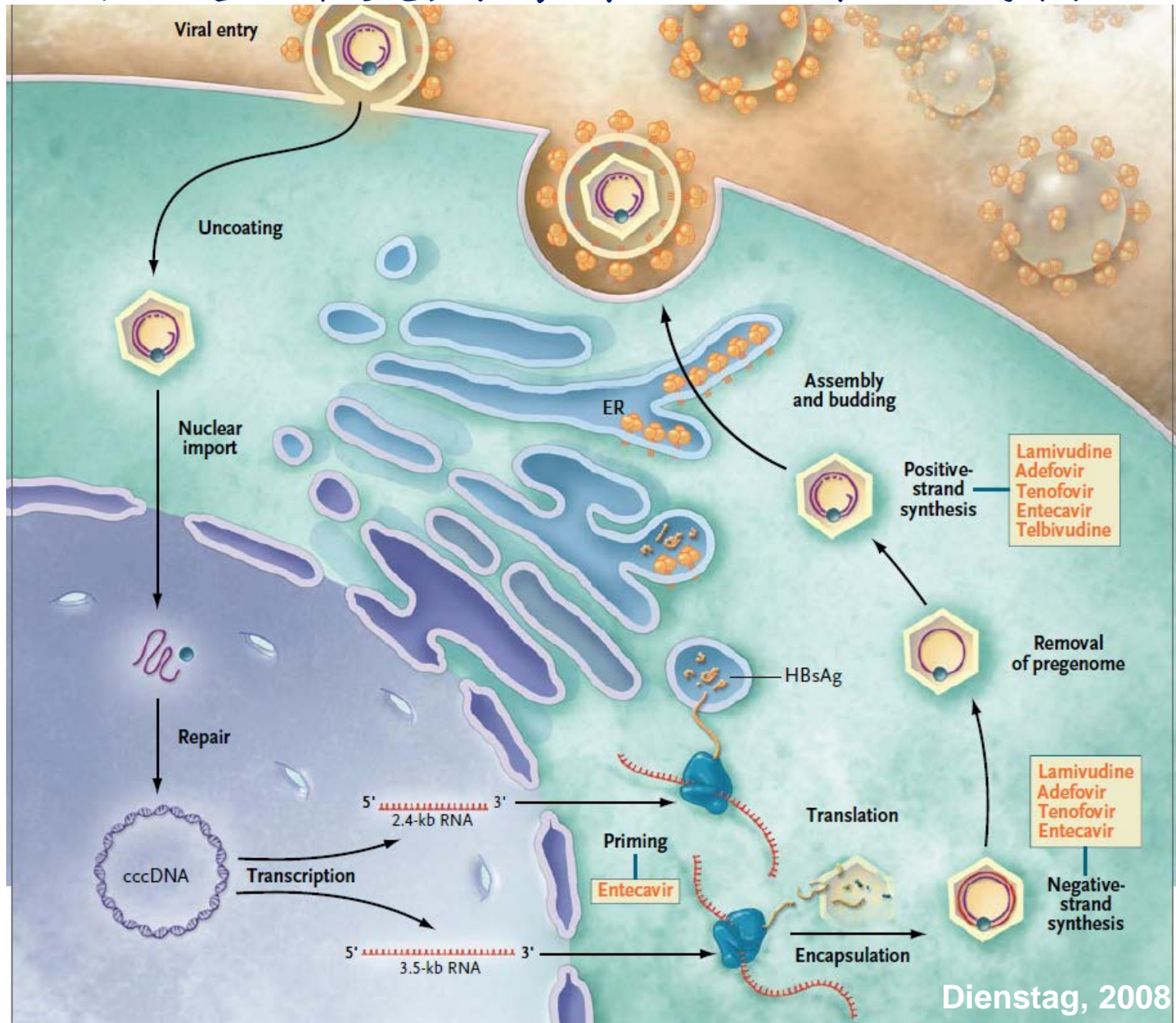
# 抗B型肝炎病毒藥物上市里程碑



# 抗藥性病毒株產生的遺傳屏障



# 抗B型肝炎病毒藥物之作用機制



# 慢性C型肝炎之肝癌風險預測模型

利用慢性C型肝炎患者之特性及血清標幟，  
建立C型肝炎引發肝癌之風險預測模式：

- ALT濃度
- C型肝炎病毒RNA濃度
- C型肝炎病毒基因型
- AST/ALT比例
- 肝硬化
- 年齡

# 肝癌發生風險預測因子和對應分數

風險因子	分數
年齡 (30-34歲起，每增加五歲)	1
肝功能指數(ALT, U/L)	
≤ 15	0
16-45	2
>45	4
AAR (AST/ALT 比值)	
<1	0
1-2	2
>2	3
肝硬化	
No	0
Yes	5
HCV RNA 濃度/基因型	
HCV RNA 未測出	0
低 RNA 濃度/ 非第 1 型	5
高 RNA 濃度/ 非第 1 型	4
低 RNA 濃度/ 第 1 型	5
高 RNA 濃度/ 第 1 型	7

病患風險因子

53 歲

ALT = 80 U/L

AAR > 2

有肝硬化

高 RNA 濃度/ 第 1 型

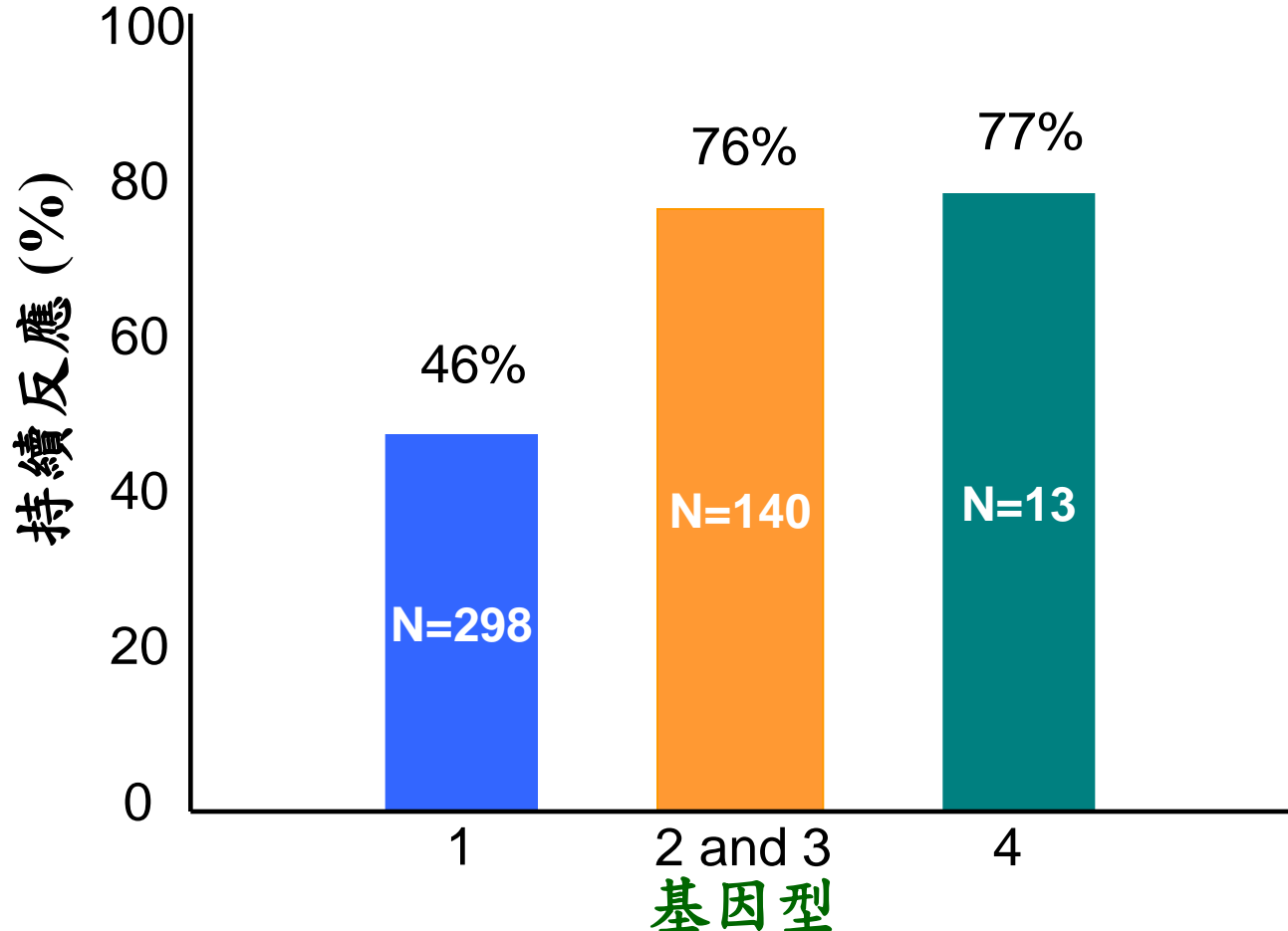
風險總分 = 4+4+3+5+7=23

風險總分	10年風險	15年風險
⋮		
⋮		
⋮		
21	40%	71%
22	50%	82%
23	61%	90%
24	72%	96%
25	83%	99%

# C型肝炎藥物治療

## 長效型干擾素Alfa-2a 加 Ribavirin

- 65% (298/453) 病患感染第1型
- 感染第1型病患反應率較低

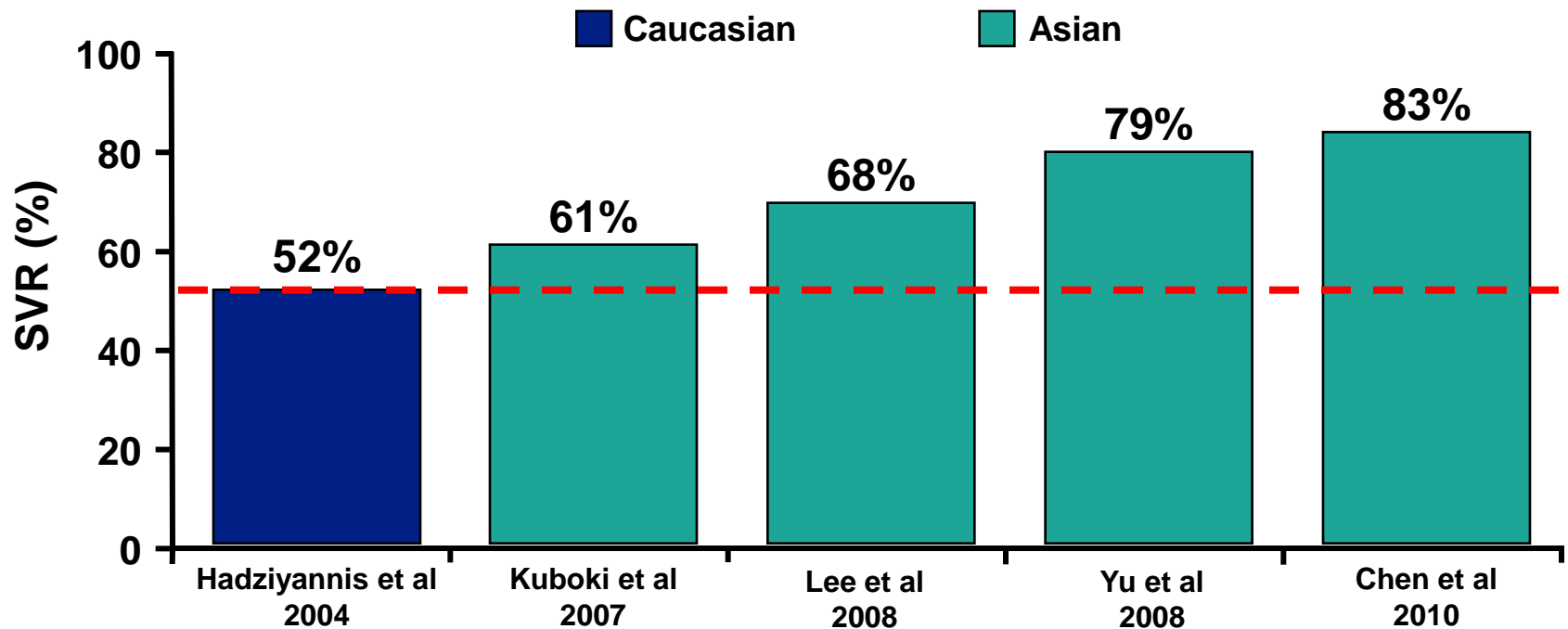




# 亞洲人比高加索人有較佳療效

Genotype 1

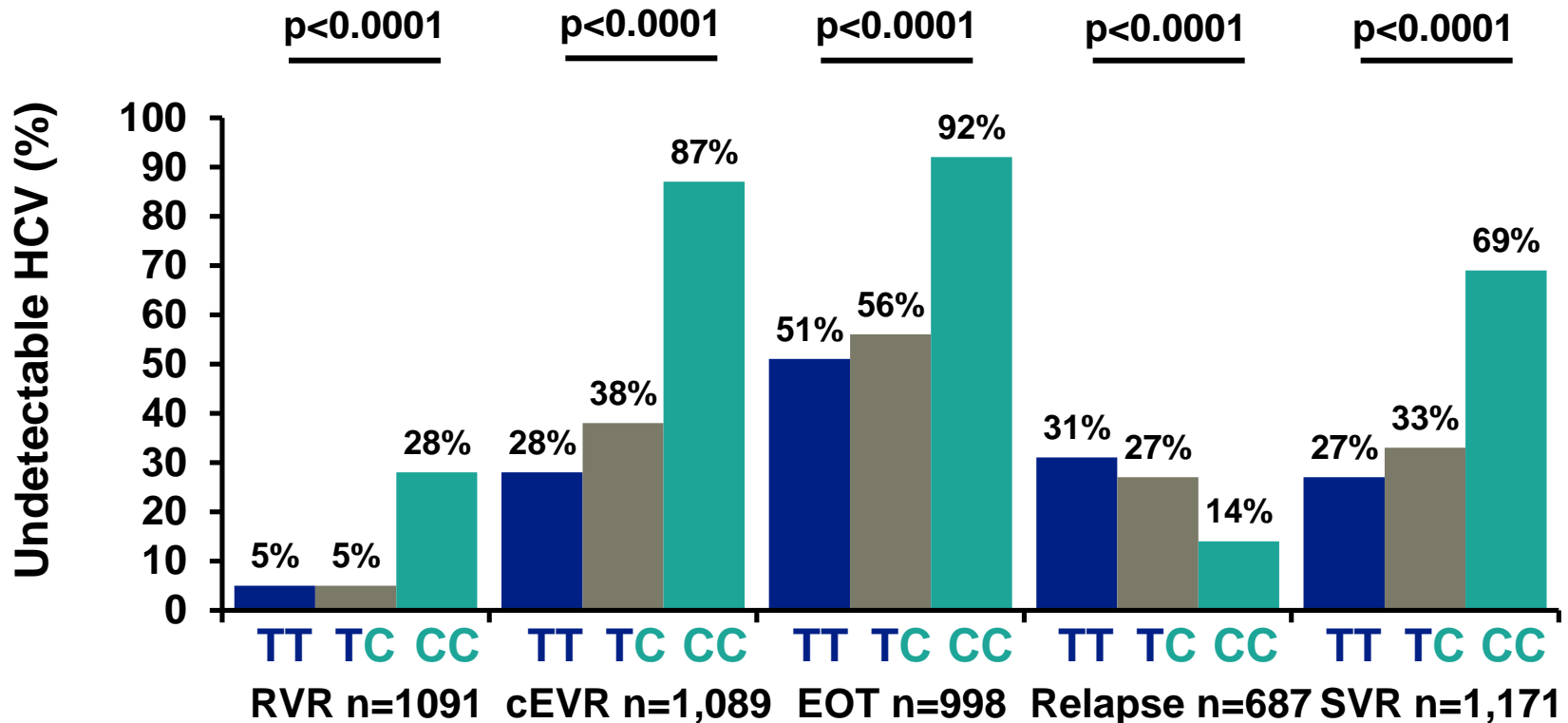
48 weeks' Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/week + RBV 1,000–1,200 mg/day



Hadziyannis et al. Ann Intern Med 2004;140:346; Kuboki et al. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:645;  
Lee et al. Korean J Hepatol 2008;14:46; Yu et al. Hepatology 2008;47:1884; Chen et al. Chin J Hepatol 2010;18:585.

# 亞洲慢性C型肝炎治療里程碑

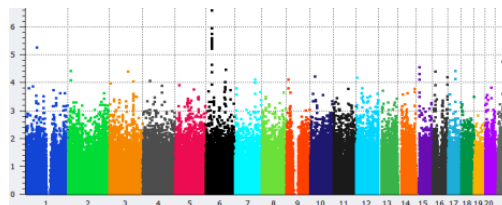
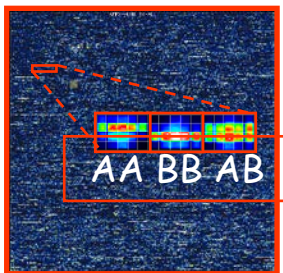
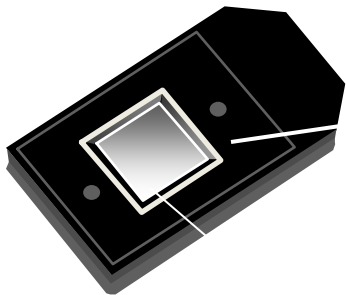
- 宿主 *IL28B* 基因型 (*rs12979860* 多形性)
  - 決定 IFN I-3 活性 (innate immunity)
  - T (不利) and C (有利) 對偶基因





# 整合易感受基因型的肝癌風險預測

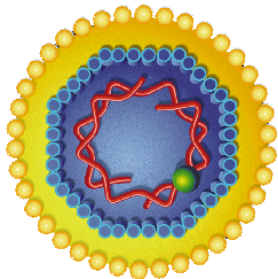
宿主基因型別



SNP	相對風險
SNP1	2.1
SNP2	1.5
⋮	
SNPX	1.7

病毒特性

HBeAg, 病毒量,  
HBsAg 血清濃度, 病毒基因型

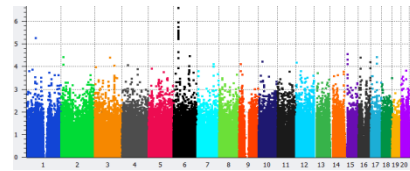
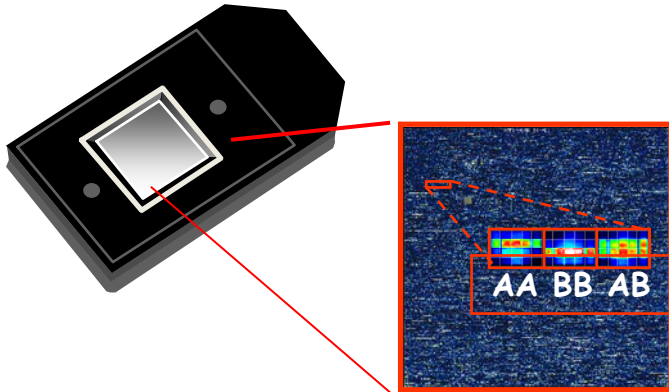


**REVEAL-HBV**  
研究之風險因子

國際合作研究  
確證風險預測  
模式之正確性

# Collaborative Studies to Validate the Risk Calculators of Liver Progression from the R.E.V.E.A.L.-HBV Cohort

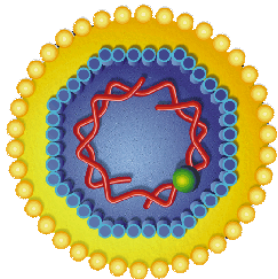
## Host genetic variants



SNP	Odds Ratio
SNP1	2.1
SNP2	1.5
⋮	
SNPX	1.7

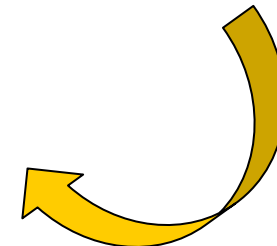
## Virus characteristics

HBeAg, serum HBV DNA levels, serum HBsAg levels and genotypes



**Risk Calculator  
derived from  
REVEAL-HBV  
Cohort**

**External Cohort  
for Validation by  
International  
Collaborations**



# P4 醫學 (II)

- 21世紀基因體學(genomics)與蛋白體學(proteomics)的蓬勃發展，它們提供了可以正確預測健康變化與疾病進展的生物標幟，促成個人化醫學的實現。
- 網路健康資訊的普及，以及健康自主意識的興起，消費者正在取代提供者，成為健康照護及醫藥產業所提供之服務產品的決定者。
- 人們將更重視身心健康的促進，遠勝於疾病的治療；全民健康保險也將更落實在疾病的預防發生、早期發現與適切處理，而不是末期疾病的醫藥治療、避免復發與殘障復健。

# P4 醫學 (IV)

- 在未來一、二十年間，每一個人將擁有數十億筆生物標誌組成的個人健康資訊雲，而且也會有優良的計算工具來分析這些資訊，提出使每一個人「健康極佳化」和「罹病極小化」的方案。
- 「量化自我健康」就是最好的引擎，也就是利用數位化工具來管理體重、活動量、睡眠、生活飲食習慣、生物標幟等「自我健康參數」，進而保持更理想的健康狀態，減少疾病或傷害的發生。
- 結合系統醫學、龐大健康資料、以及消費者驅動的健康照護與社會網絡，可以促成P4醫學的早日實現，以及健康照護的全面革新。

# P4 醫學 (Dr. Leroy Hood)

- Predictive (預測的)
- Preventive (預防的)
- Personalized (個人化的)
- Participatory (參與的)

下醫醫病、中醫醫人、上醫醫國  
下醫醫已病、中醫醫將病、上醫醫未病





**Thank You!**